

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Botox

50 Allergan-yksikköä, 100 Allergan-yksikköä, 200 Allergan-yksikköä
Injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Botuliinitoksiini* tyyppi A, 50, 100 tai 200 Allergan-yksikköä/injektiopullo.

**Clostridium botulinum* -bakteerista

Botuliinitoksiiniyksiköitä ei voi soveltaa muihin valmisteisiin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen jauhe.

Botox on ohut valkoinen kerros, jota voi olla vaikea erottaa injektiopullon pohjalta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Botox on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

Neurologiset sairaudet:

Botox on tarkoitettu seuraavien tilojen oireenmukaiseen hoitoon:

- nilkan ja jalkaterän **fokaalinen spastisuus** pystyasennossa liikkuvalla vähintään 2-vuotiaalla **CP-lapsella**, kuntoutushoidon lisänä
- **fokaalinen spastisuus**, joka ilmenee **aikuisilla aivohalvauksen jälkeen** ranteessa ja kädessä
- **fokaalinen spastisuus**, joka ilmenee **aikuisilla aivohalvauksen jälkeen** nilkassa ja jalkaterässä (ks. kohta 4.4)
- **blefarospasmi, hemifasiaalinen spasmi** sekä niihin liittyvät fokaaliset dystoniat
- **servikaalinen dystonia** (spastinen kierokaula)
- oireiden vähentäminen **kroonisen migreenin** kriteerit (päänsärkyä ≥ 15 päivänä kuukaudesta, joista vähintään 8 päivänä migreeni) täyttävillä aikuispotilailla, joiden vaste migreenin estolääkitykseen ei ole ollut riittävä tai joille estolääkitys ei ole sopinut (ks. kohta 4.4).

Virtsarakon sairaudet:

- virtsankarkailu, äkillinen tarve tyhjentää rakko ja normaalia tiheämpi virtsaamistarve, joka johtuu **idiopaattisesti yliaktiivisesta virtsarakosta** aikuisilla, joille antikolinerginen lääkitys ei sovi tai ei tehoa
- virtsainkontinenssi aikuisilla, joilla on kaulan alapuolisen pysyvän selkäydinvamman tai multippeliskleroosin aiheuttama **neurogeeninen yliaktiivinen rakkolihas**.

Ihon ja ihon apuelinten sairaudet:

- jatkuva, vakava **kainaloiden** primaarinen **hyperhidroosi**, joka häiritsee potilaan päivittäisiä toimintoja eikä reagoi paikalliseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Botuliinitoksiiniyksiköitä ei voi soveltaa muihin valmisteisiin. Allergan-yksiköissä suositellut annokset eroavat muista botuliinitoksiinivalmisteista.

Neurologin on diagnosoitava krooninen migreeni, ja Botox-hoidon saa antaa ainoastaan kroonisen migreenin hoitoon erikoistuneen neurologin valvonnassa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille ei tarvita erityistä annoksen sovittamista. Hoito tulisi aloittaa pienimmällä kuhunkin käyttöaiheeseen suositellulla annoksella. Toistetuissa injektioissa suositellaan pienimmän tehokkaan annoksen käyttöä ja pisintä kliinisesti aiheellista aikaa injektioiden välillä. Iäkkäitä potilaita, joilla on merkitseviä aiempia sairauksia ja samanaikaisia lääkityksiä, on hoidettava varoen. Aivohalvauksen jälkeisen ylä- ja alaraajan spastisuuden Botox-hoidosta yli 65-vuotiailla potilailla on vain vähän kliinisiä tietoja. Lisätiedot, ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1.

Pediatriset potilaat

Botox-valmisteen turvallisuutta ja tehoa muiden kuin kohdassa 4.1 kuvattujen pediatria potilaita koskevien käyttöaiheiden yhteydessä ei ole varmistettu. Suosituksia annostuksesta ei voida antaa muiden käyttöaiheiden kuin CP-vammaan liittyvän pediatrien fokaalisen spastisuuden osalta. Tässä käyttöaiheessa BOTOX-valmistetta saavat antaa vain lääkärit, joilla on kokemusta pediatrien fokaalisen spastisuuden arvioinnista ja hoidosta, osana strukturoitua kuntoutushoito-ohjelmaa.

Tällä hetkellä saatavillaa olevat tiedot pediatriasta potilaista on kuvattu kohdissa 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1, kuten seuraavassa taulukossa esitetään.

• Blefarospasmi/hemifasiaalinen spasmi	12 vuotta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)
• Servikaalinen dystonia	12 vuotta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)
• Pediatristen potilaiden fokaalinen spastisuus	2 vuotta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8)
• Kainaloiden primaarinen hyperhidroosi	12 vuotta (12–17 vuoden ikäisten hoidosta on vähän kokemusta, ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1)
• Pediatristen potilaiden neurogeeninen rakkolihaksen yliaktiivisuus	5–17 vuotta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1)
• Pediatristen potilaiden yliaktiivinen virtsarakko	12–17 vuotta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1)

Seuraavat tärkeät tiedot on huomioitava:

Jos injektion annossa käytetään toimenpiteen osana erikokoisia Botox-injektiopulloja, oikean liuotinnäärän käytössä on oltava huolellinen saatettaessa käyttövalmiiksi tietty yksikkömäärä 0,1 ml:aa kohden. Käytettävä liuotinnäärä on erilainen, kun käytetään 50 Allergan-yksikköä, 100 Allergan-yksikköä tai 200 Allergan-yksikköä sisältävää Botox-valmistetta. Jokainen ruisku on merkittävä vastaavasti.

Botox-valmisteen saa saattaa käyttövalmiiksi vain käyttämällä steriiliä säilöntäaineetonta tavallista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridi-injektioneste). Ruiskuun vedetään asianmukainen määrä liuotinta (katso ohjeet laimennustaulukosta).

Valmis liuos on vain yhtä käyttökertaa varten ja käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet injektioipullojen käyttöön, käsittelyyn ja hävittämiseen.

Botox 50, 100 ja 200 Allergan-yksikön injektioipullojen laimennustaulukko kaikkiin indikaatioihin virtsarakon sairauksia lukuun ottamatta:

	50 yksikköä sisältävä injektioipullo	100 yksikköä sisältävä injektioipullo	200 yksikköä sisältävä injektioipullo
Lopullinen annos (yksikköä 0,1 ml:aa kohden)	Liutinmäärä (steriili säilöntäaineeton tavallinen keittosuolaliuos (0,9 % natriumkloridi-injektioneste)) lisätään 50 yksikköä sisältävään injektioipulloon	Liutinmäärä (steriili säilöntäaineeton tavallinen keittosuolaliuos (0,9 % natriumkloridi-injektioneste)) lisätään 100 yksikköä sisältävään injektioipulloon	Liutinmäärä (steriili säilöntäaineeton tavallinen keittosuolaliuos (0,9 % natriumkloridi-injektioneste)) lisätään 200 yksikköä sisältävään injektioipulloon
20 yksikköä	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 yksikköä	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 yksikköä	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 yksikköä	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 yksikköä	4 ml	8 ml	Ei oleellinen

Yliaktiivinen virtsarakko:

Laimennuksen helpottamiseksi yhden 100 tai kahden 50 yksikön injektioipullon käyttö on suositeltavaa.

Laimennusohjeet, kun käytetään kaksi 50 yksikön injektioipulloa:

- Laimenna kaksi 50 yksikön Botox-injektioipulloa lisäämällä kumpaankin 5 ml steriiliä säilöntäaineetonta tavallista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridi-injektioneste), ja sekoita pulloja varovasti.
- Vedä 5 ml kummastakin injektioipullostani yhteen 10 ml:n ruiskuun.

Näin saadaan yksi 10 ml:n ruisku, jossa on yhteensä 100 yksikköä laimennettua Botox-valmistetta. Käytä heti ruiskuun laimentamisen jälkeen. Hävitä käyttämätön keittosuolaliuos.

Laimennusohjeet, kun käytetään yksi 100 yksikön injektioipullo:

- Laimenna yksi 100 yksikön Botox-injektioipullo lisäämällä 10 ml steriiliä säilöntäaineetonta tavallista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridi-injektioneste), ja sekoita pulloa varovasti.
- Vedä 10 ml injektioipullostani yhteen 10 ml:n ruiskuun.

Näin saadaan yksi 10 ml:n ruisku, jossa on yhteensä 100 yksikköä laimennettua Botox-valmistetta. Käytä heti ruiskuun laimentamisen jälkeen. Hävitä käyttämätön keittosuolaliuos.

Laimennusohjeet, kun käytetään yksi 200 yksikön injektioipullo:

- Laimenna yksi 200 yksikön Botox-injektioipullo lisäämällä 8 ml steriiliä säilöntäaineetonta tavallista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridi-injektioneste), ja sekoita pulloa varovasti.
- Vedä 4 ml injektioipullostani yhteen 10 ml:n ruiskuun.
- Viimeistele laimennus lisäämällä 6 ml steriiliä säilöntäaineetonta tavallista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridi-injektioneste) 10 ml:n ruiskuun, ja sekoita varovasti.

Näin saadaan yksi 10 ml:n ruisku, jossa on yhteensä 200 yksikköä laimennettua Botox-valmistetta. Käytä heti ruiskuun laimentamisen jälkeen. Hävitä käyttämätön keittosuolaliuos.

Tämä valmiste on tarkoitettu kertakäyttöön ja käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Neurogeenisesta rakkolihaksen yliaktiivisuudesta johtuva virtsainkontinenssi:

Laimennuksen helpottamiseksi yhden 200 tai kahden 100 yksikön injektiopullon käyttö on suositeltavaa.

Laimennusohjeet, kun käytetään neljä 50 yksikön injektiopulloa:

- Laimenna neljä 50 yksikön Botox-injektiopulloa lisäämällä kuhunkin 3 ml steriiliä säilöntäainetonta tavallista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridi-injektioneste), ja sekoita pulloja varovasti.
 - Vedä 3 ml ensimmäisestä injektiopullost ja 1 ml toisesta injektiopullost yhteen 10 ml:n ruiskuun.
 - Vedä 3 ml kolmannesta injektiopullost ja 1 ml neljännestä injektiopullost toiseen 10 ml:n ruiskuun.
 - Vedä jäljellä olevat 2 ml toisesta ja neljännestä injektiopullost kolmanteen 10 ml:n ruiskuun.
 - Viimeistele laimennus lisäämällä 6 ml steriiliä säilöntäainetonta tavallista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridi-injektioneste) jokaiseen kolmeen 10 ml:n ruiskuun, ja sekoita varovasti.
- Näin saadaan kolme 10 ml:n ruiskua, joissa on yhteensä 200 yksikköä laimennettua Botox-valmistetta. Käytä heti ruiskuun laimentamisen jälkeen. Hävitä käyttämätön keittosuolaliuos.

Laimennusohjeet, kun käytetään kaksi 100 yksikön injektiopulloa:

- Laimenna kaksi 100 yksikön Botox-injektiopulloa lisäämällä kumpaankin 6 ml steriiliä säilöntäainetonta tavallista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridi-injektioneste), ja sekoita pulloja varovasti.
 - Vedä 4 ml kummastakin injektiopullost kahteen 10 ml:n ruiskuun.
 - Vedä kummassakin injektiopullossa jäljellä oleva 2 ml kolmanteen 10 ml:n ruiskuun.
 - Viimeistele laimennus lisäämällä 6 ml steriiliä säilöntäainetonta tavallista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridi-injektioneste) kuhunkin kolmeen 10 ml:n ruiskuun, ja sekoita varovasti.
- Näin saadaan kolme 10 ml:n ruiskua, joissa on yhteensä 200 yksikköä laimennettua Botox-valmistetta. Käytä heti ruiskuun laimentamisen jälkeen. Hävitä käyttämätön keittosuolaliuos.

Laimennusohjeet, kun käytetään yksi 200 yksikön injektiopullo:

- Laimenna yksi 200 yksikön Botox-injektiopullo lisäämällä siihen 6 ml steriiliä säilöntäainetonta tavallista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridi-injektioneste), ja sekoita pulloa varovasti.
 - Vedä 2 ml injektiopullost jokaiseen kolmesta 10 ml:n ruiskusta.
 - Viimeistele laimennus lisäämällä 8 ml steriiliä säilöntäainetonta tavallista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridi-injektioneste) kuhunkin 10 ml:n ruiskuun, ja sekoita varovasti.
- Näin saadaan kolme 10 ml:n ruiskua, joissa on yhteensä 200 yksikköä laimennettua Botox-valmistetta. Käytä heti ruiskuun laimentamisen jälkeen. Hävitä käyttämätön keittosuolaliuos.

Antotapa

Ks. erityiset ohjeet jäljempänä kunkin käyttöaiheen kohdalla.

Botox-hoitoa saavat antaa vain asianmukaisen koulutuksen saaneet lääkärit, joilla on kokemusta tällaisesta hoidosta ja vaadittavien laitteiden käytöstä.

Yleispäteviä optimaalisia annostuksia tai lihaskohtaisten injektiokohtien määrää ei ole vahvistettu kaikkiin käyttöaiheisiin. Siksi lääkärin tulee tällaisissa tapauksissa laatia potilaalle yksilöllinen hoito-ohjelma. Optimaalinen annostus on määritettävä titraamalla eikä suositeltua enimmäisannosta saa ylittää.

NEUROLOGISET SAIRAUDET:

Pediatristen potilaiden alaraajan fokaalinen spastisuus

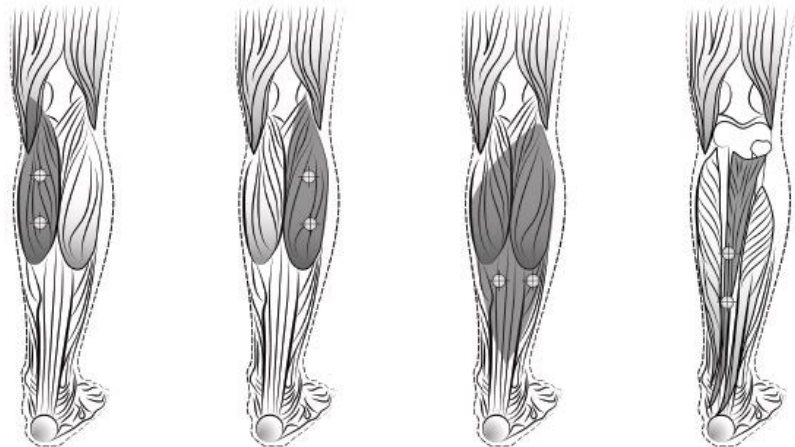
Suositteltu neula:

Sopivan kokoinen steriili neula. Neulan pituus määritellään lihaksen sijainnin ja syvyyden perusteella.

Anto-ohjeet:

Hoidettavien lihasten paikantaminen neulan elektromyografiaohjauksella (EMG), hermostimulaatiolla tai ultraäänellä on suositeltavaa. Paikallisuudutusta tai paikallisuudutuksen ja kevyen tai kohtalaisen sedaation yhdistelmää voidaan käyttää ennen injektiota paikallisen käytännön mukaan. Botox-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatriksen spastisuuden hoidossa ei ole arvioitu yleisanestesian tai syvän sedaation/analgesian aikana.

Seuraava kaavio esittää pediatriksen alaraajaspastisuuden hoidossa käytettävät injektiokohdat:



Kaksoiskantalihaksen
mediaalipää

Kaksoiskantalihaksen
lateraalipää

Soleus

Tibialis
posterior

Suositteltu annos:

Suosittelava annos pediatriksen alaraajaspastisuuden hoidossa on 4-8 yksikköä/kg jaettuna spastisten lihasten kesken.

Botox-valmisteen annostus lihasta kohden pediatriksen alaraajaspastisuuden hoidossa

Hoidettava lihas	Botox 4 yksikköä/kg* (yksiköiden enimmäismäärä lihasta kohden)	Botox 8 yksikköä/kg** (yksiköiden enimmäismäärä lihasta kohden)	Injektio- kohtien lukumäärä
Pakolliset nilkan lihakset Kaksoiskantalihaksen (m. gastrocnemius) mediaalipää	1 yksikkö/kg (37,5 yksikköä)	2 yksikköä/kg (75 yksikköä)	2
Kaksoiskantalihaksen (m. gastrocnemius) lateraalipää	1 yksikkö/kg (37,5 yksikköä)	2 yksikköä/kg (75 yksikköä)	2
Soleus	1 yksikkö/kg (37,5 yksikköä)	2 yksikköä/kg (75 yksikköä)	2
Tibialis posterior	1 yksikkö/kg (37,5 yksikköä)	2 yksikköä/kg (75 yksikköä)	2

*ei ylittänyt 150 yksikön kokonaisannosta

**ei ylittänyt 300 yksikön kokonaisannosta

Suurin kokonaisannos:

Alaraajaan yhdellä hoitokerralla annettava Botox-valmisteen kokonaisannos ei saa ylittää 8 yksikköä/kg tai 300 yksikköä sen mukaan, kumpi annos on pienempi. Potilaalle pitää harkita uuden injektion antamista, jos hoitava lääkäri arvioi sen asianmukaiseksi, kun edellisen injektion kliininen vaikutus on heikentynyt, aikaisintaan 12 viikon kuluttua edellisestä injektioista. Kun hoidetaan molempia alaraajoja, kokonaisannos ei saa ylittää 12 viikon jaksolla annosta 10 yksikköä/kg tai 340 yksikköä sen mukaan, kumpi annos on pienempi.

Lisätietoja:

Botox-hoidon tarkoituksena ei ole korvata tavanomaisen hoitokäytännön mukaista kuntoutushoito-ohjelmaa. Kliininen vaste ilmenee yleensä ensimmäisten kahden viikon kuluessa injektioista. Uusintahoa on tule antaa, kun edellisen injektion kliininen vaikutus heikkenee, mutta ei useammin kuin kolmen kuukauden välein.

Aivohalvaukseen liittyvä yläraajan fokaalinen spastisuus aikuisilla

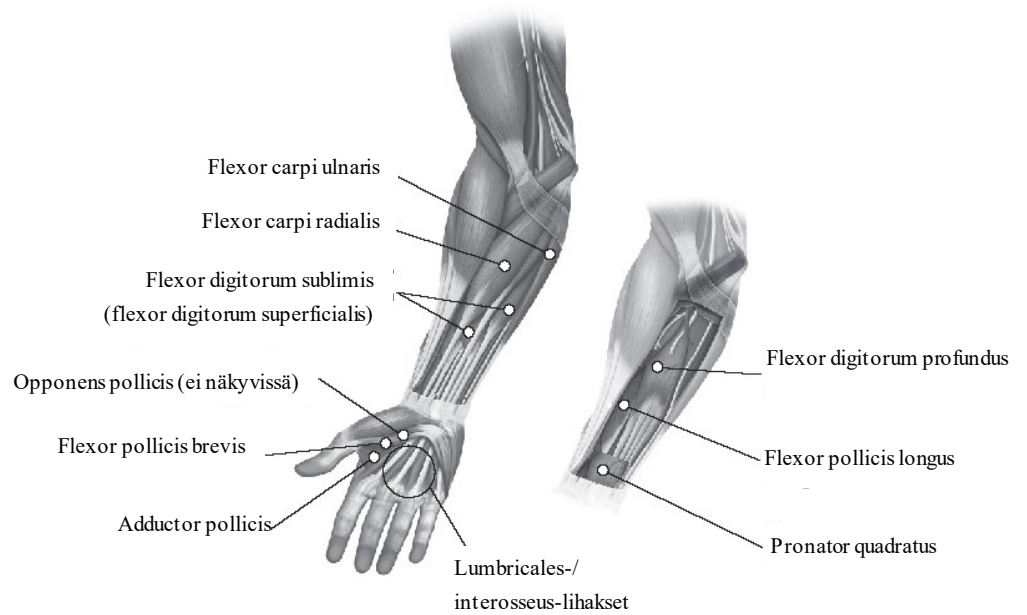
Suositteltu neula:

Steriili 25, 27 tai 30 gaugen neula. Neulan pituus määritellään lihaksen sijainnin ja syvyyden perusteella.

Anto-ohjeet:

Hoidettavan lihaksen paikallistaminen elektromyografiaohjauksessa tai hermostimulaatiolla tai ultraäänellä voi olla hyödyllistä. Monen injektointikohdan käyttäminen mahdollistaa sen, että Botox pääsee tasaisemmin kosketuksiin hermo-lihasliitosalueen kanssa. Monen injektointikohdan käyttämisestä on hyötyä etenkin suurempien lihasten yhteydessä.

Seuraava kaavio esittää aikuisen yläraajan spastisuuden hoidossa käytettävät injektiokohdat:



Suositteltu annos:

Suositteltu annos aikuisen yläraajan spastisuuden hoitoon on enintään 240 yksikköä jaettuna spastisten lihasten kesken seuraavan taulukon mukaisesti. Enimmäisannos yhden hoitokerran aikana on 240 yksikköä.

Tarkka annostus ja injektointikohtien määrä on sopeutettava lihasten kokoon, määrään ja sijaintiin sekä spastisuuden vakavuusasteeseen, mahdolliseen paikalliseen lihasheikkouteen ja potilaan aikaisempaan hoitovasteeseen.

Lihäs	Suositteltu annos; antokohtien lukumäärä
Kyynärvarsi Pronator quadratus	10–50 yksikköä; 1 antokohta
Ranne Flexor carpi radialis Flexor carpi ulnaris	15–60 yksikköä; 1–2 antokohtaa 10–50 yksikköä; 1–2 antokohtaa
Sormet/käsi Flexor digitorum profundus	15–50 yksikköä; 1–2 antokohtaa
Flexor digitorum sublimis/superficialis	15–50 yksikköä; 1–2 antokohtaa
Lumbricales-lihakset*	5–10 yksikköä; 1 antokohta
Interosseus-lihakset*	5–10 yksikköä; 1 antokohta
Peukalo Adductor pollicis	20 yksikköä; 1–2 antokohtaa
Flexor pollicis longus	20 yksikköä; 1–2 antokohtaa
Flexor pollicis brevis	5–25 yksikköä; 1 antokohta
Opponens pollicis	5–25 yksikköä; 1 antokohta

*Injektoitaessa molempien puolten lumbricales-lihaksiin ja/tai interosseus-lihaksiin suositeltu enimmäisannos on 50 yksikköä kättä kohden.

Lisätietoja:

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa potilaita seurattiin 12 viikon ajan yhden hoitokerran jälkeen. Lihastonus parani yleensä kahden viikon sisällä. Parhaimmillaan vaikutus oli yleensä 4–6 viikon sisällä. Avoimessa jatkotutkimuksessa useimmille potilaille annettiin uusi injektio 12–16 viikon kuluttua, kun vaikutus lihastonukseen oli vähentynyt. Nämä potilaat saivat enintään neljä injektiota. Suurin kumulatiivinen annos oli 960 yksikköä 54 viikon kuluessa. Kun injektion teho on alkanut vähentyä, voidaan antaa lisäännoksia, jos hoitava lääkäri näkee tämän aiheelliseksi, kuitenkin aikaisintaan 12 viikon kuluttua edellisestä injektioista. Lihasspastisuuden aste ja jakauma uusintainjektion yhteydessä voi antaa aihetta muuttaa Botox-annoksia ja injektoitavia lihaksia. On pyrittävä käyttämään pienintä tehokasta annosta.

Aivohalvaukseen liittyvä alaraajan fokaalinen spastisuus aikuisilla

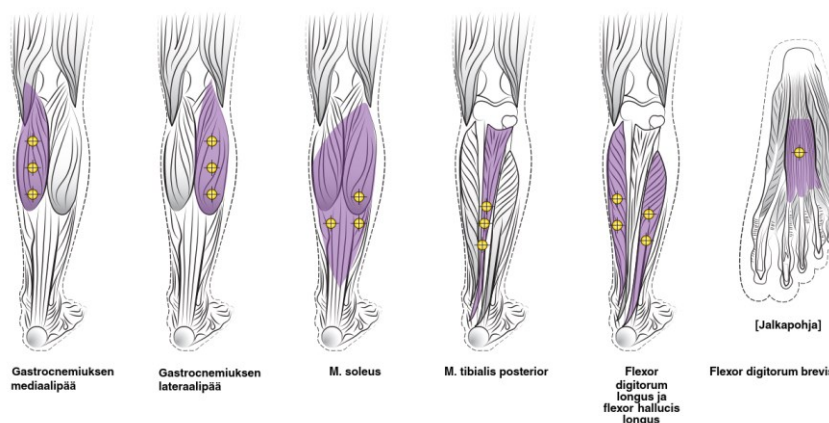
Suositteltu neula:

Steriili 25, 27 tai 30 gaugen neula. Neulan pituus määritellään lihaksen sijainnin ja syvyyden perusteella.

Anto-ohjeet:

Hoidettavan lihaksen paikallistaminen elektromyografiaohjauksessa tai hermostimulaatiolla voi olla hyödyllistä. Monen injektointikohdan käyttäminen mahdollistaa sen, että Botox pääsee tasaisemmin kosketuksiin hermo-lihasliitosalueen kanssa. Monen injektointikohdan käyttämisestä on hyötyä etenkin suurempien lihasten yhteydessä.

Seuraavassa kaaviossa esitetään aikuisen alaraajan spastisuuden yhteydessä käytettävät antokohdat:



Suositteltu annos:

Suositteltu annos aikuisen nilkkaan ja jalkaterään liittyvän alaraajan spastisuuden hoitoon on 300–400 yksikköä jaettuna enintään 6 lihakseen seuraavan taulukon mukaisesti. Suurin suositeltava annos yhden hoitokerran aikana on 400 yksikköä.

Botox-valmisteen annostelu eri lihaksiin aikuisen alaraajan spastisuuden hoidossa:

Lihaskunta	Suosittelut annokset Kokonaisannos; antokohtien lukumäärä
Kaksoiskantalihaksen (m. gastrocnemius) mediaalipää lateraalipää	75 yksikköä; 3 antokohtaa 75 yksikköä; 3 antokohtaa
Soleus	75 yksikköä; 3 antokohtaa
Tibialis posterior	75 yksikköä; 3 antokohtaa
Flexor hallucis longus	50 yksikköä, 2 antokohtaa
Flexor digitorum longus	50 yksikköä, 2 antokohtaa
Flexor digitorum brevis	25 yksikköä, 1 antokohta

Lisätietoja: Kun injektion teho on alkanut vähentyä, voidaan antaa lisäannoksia, jos hoitava lääkäri näkee tämän aiheelliseksi, kuitenkin aikaisintaan 12 viikon kuluttua edellisestä injektioista.

Blefarospasmi ja hemifasiaalinen spasmi

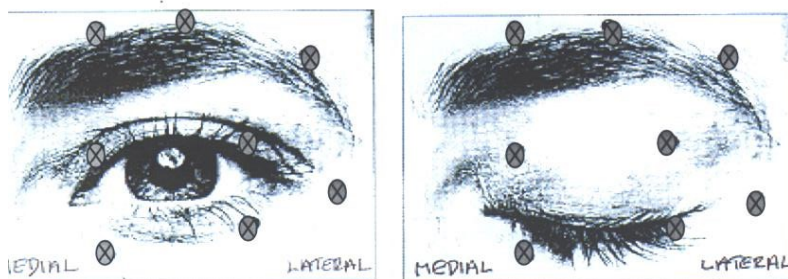
Suosittelut neulat: Steriili 27–30 gaugen (0,40–0,30 mm:n) neula.

Anto-ohjeet: Elektromyografiaohjaus ei ole välttämätön.

Suosittelut annokset: Suositeltu aloitusannos on 1,25–2,5 yksikköä yläluomen mediaaliseen ja lateraaliseen orbicularis oculiin sekä alaluomen lateraaliseen orbicularis oculiin. Injektioita voidaan antaa myös muihin kohtiin kulmakaarien alueelle, lateraaliseen orbicularikseen ja kasvojen yläosaan, jos näiden alueiden lihaskouristukset häiritsevät näkemistä.

Suurin kokonaisannos: Ensimmäisellä hoitokerralla silmäkohtainen annos ei saa ylittää 25 yksikköä. Blefarospasmin hoidossa kokonaisannostus ei saa ylittää 100 yksikköä 12 viikon välein.

Lisätietoja: Hoidon komplikaationa mahdollisesti ilmenevän ptoosin riskiä voidaan pienentää välttämällä injektioita levator palpebrae superioriksen läheisyydessä, ja diplopiian riskiä voidaan pienentää välttämällä mediaalisia alaluomi-injektioita ja vähentämällä näin diffuusiota alavinoon silmälihakseen. Seuraavissa kuvissa esitetään käytettävät injektiokohdat.



Vaikutus alkaa yleensä kolmen päivän kuluessa ja on huipussaan 1–2 viikon kuluttua hoidosta. Hoidon vaikutus kestää yleensä noin kolme kuukautta, minkä jälkeen hoito voidaan toistaa tarvittaessa. Uusilla hoitokerroilla annos voidaan enintään kaksinkertaistaa ensimmäisestä hoitokerrasta, jos ensimmäisen hoitokerran tuloksia pidetään riittämättöminä. Yli 5 yksikön injektioiminen yhteen injektiokohtaan ei kuitenkaan näytä parantavan hoitotulosta merkittävästi. Yleensä hoidon toistaminen useammin kuin 3 kuukauden välein ei tuota lisähyötyä.

Hemifasiaalisesta spasmista tai kasvohermon (VII aivohermo) häiriöistä kärsiviä potilaita hoidetaan kuten yksipuolisesta blefarospasmista kärsiviä potilaita. Muihin kasvolihaksiin (esim. zygomaticus major, orbicularis oris) annetaan injektioita tarpeen mukaan.

Servikaalinen dystonia

Suositteltu neula: Sopivan kokoinen neula (yleensä 25–30 gaugea / 0,50–0,30 mm).

Anto-ohjeet: Kliinisissä kokeissa servikaalisen dystonian hoidossa Botox-valmistetta on tyypillisesti injisoitu seuraaviin lihaksiin: sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalenus, splenius capitis, semispinalis, longissimus ja/tai trapezius. Luettelo ei ole täydellinen, sillä mikä tahansa pään asentoon vaikuttava lihas voi liittyä tilaan ja siten vaatia hoitoa.

Sopivaa annosta valittaessa on huomioitava potilaan lihassmassa sekä hypertrofian tai atrofian aste. Lihasten aktivoituminen servikaalisessa dystoniassa saattaa muuttua spontaanisesti, muuttamatta kuitenkaan dystonian kliinistä kuvaa.

Jos yksittäisiä lihaksia on vaikea paikantaa, injektiot on annettava elektromyografian avulla.

Suositteltu annos: Ensimmäisellä hoitokerralla kokonaisannos ei saa ylittää 200 yksikköä. Myöhemmillä hoitokerroilla annosta muutetaan ensimmäisen hoitokerran vasteen perusteella.

Alustavissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa pyrittiin selvittämään valmisteen turvallisuutta ja sen tehoa servikaalisen dystonian hoidossa, käyttövalmiin Botox-valmisteen annokset olivat 140–280 yksikköä. Uudemmissa tutkimuksissa annokset ovat olleet 95–360 yksikköä (keskiarvo noin 240 yksikköä). Kuten aina lääkkeitä käytettäessä, uusien potilaiden hoito tulee aloittaa pienintä tehokasta annosta käyttäen. Yhteen kohtaan ei saa injektoida yli 50 yksikköä. Sternocleidomastoideukseen ei saa injektoida yli 100 yksikköä. Dysfagian riskin vähentämiseksi sternocleidomastoideukseen ei saa antaa bilateraalista injektioita.

Suurin kokonaisannos: Yhden hoitokäynnin kokonaisannos ei saa ylittää 300:aa yksikköä. Injektiokohtien optimaalinen lukumäärä riippuu lihaksen koosta. Alle 10 viikon hoitoväliä ei suositella.

Lisätietoja:

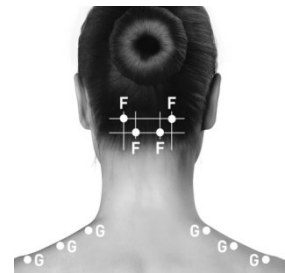
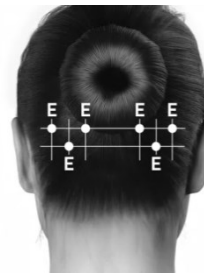
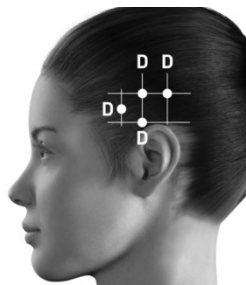
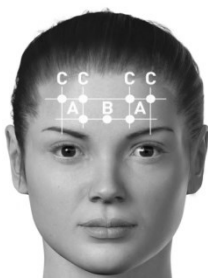
Kliininen vaste ilmenee yleensä ensimmäisten kahden viikon kuluessa injektioista. Suurin kliininen hyöty saavutetaan yleensä kuusi viikkoa injektion jälkeen. Hyötyvaikutuksen kesto vaihteli kliinisissä tutkimuksissa huomattavasti (2–33 viikkoa). Tyypillisessä tapauksessa vaikutus kesti noin 12 viikkoa.

*Krooninen migreeni***Suositteltu neula:**

Steriili 30 gaugen, 0,5" (13 mm:n) neula

Anto-ohjeet:

Injektiot on jaettava pään/niskan seitsemälle erityiselle lihasalueelle seuraavan taulukon mukaisesti. Niskan alueelle saattaa olla tarpeen käyttää 1" (25 mm:n) neulaa, jos potilaan niskalihakset ovat erityisen paksut. Injektio annetaan kaikkiin lihaksiin kummallekin puolelle siten, että puolet injektioista annetaan pään ja niskan vasemmalle puolelle ja puolet oikealle puolelle. Poikkeuksena tähän on procerus-lihas, johon injektio annetaan yhteen kohtaan (keskiviivaan). Jos potilaalla on erityisiä kipukohtia, näihin voidaan antaa lisäinjektioita joko toiselle tai kummallekin puolelle enintään kolmeen erityiseen lihasryhmään (occipitalis, temporalis ja trapezius) enintään seuraavassa taulukossa mainittuina enimmäisannoksina lihasta kohden.

Seuraavissa kuvissa esitetään injektiokohdat:

A: m. corrugator: 5 yksikköä kummallekin puolelle

B: m. procerus 5 yksikköä yhteen kohtaan

C: m. frontalis: 10 yksikköä kummallekin puolelle

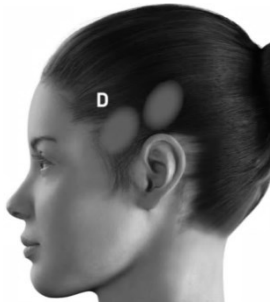
D: m. temporalis: 20 yksikköä kummallekin puolelle

E: m. occipitalis: 15 yksikköä kummallekin puolelle

F: servikaaliset paraspinääliset lihakset: 10 yksikköä kummallekin puolelle

G: m. trapezius: 15 yksikköä kummallekin puolelle

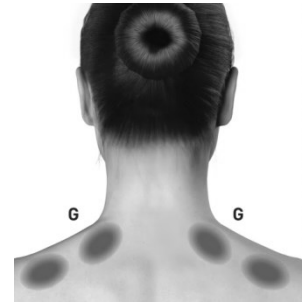
Seuraavissa kuvissa esitetään suositellut lihasryhmät mahdollisille lisäinjektioille:



D. m. temporalis: 5 yksikköä/
injektiokohta
(≤ 2 lisäinjektiokohtaa)



E. m. occipitalis: 5 yksikköä/
injektiokohta
(≤ 2 lisäinjektiokohtaa)



G. m. trapezius: 5 yksikköä/
injektiokohta
(≤ 4 lisäinjektiokohtaa)

Suositteltu annos:

155–195 yksikköä lihakseen (i.m.) 0,1 ml:n (5 yksikön) injektioina
31–39 injektiokohtaan.

BOTOX-annos lihakseen kroonisen migreenin hoitoon:

	Suositusannos
<u>Pään/niskan alue</u>	<u>Kokonaisannos (injektiokohtien lukumäärä*)</u>
m. corrugator**	10 yksikköä (2 injektiokohtaa)
m. procerus	5 yksikköä (1 injektiokohta)
m. frontalis**	20 yksikköä (4 injektiokohtaa)
m. temporalis**	40 yksikköä (8 injektiokohtaa), enintään 50 yksikköä (enintään 10 injektiokohtaa)
m. occipitalis**	30 yksikköä (6 injektiokohtaa), enintään 40 yksikköä (enintään 8 injektiokohtaa)
Servikaalinen paraspinaalinen liharyhmä**	20 yksikköä (4 injektiokohtaa)
m. trapezius**	30 yksikköä (6 injektiokohtaa), enintään 50 yksikköä (enintään 10 injektiokohtaa)
Kokonaisannosväli:	155–195 yksikköä 31–39 injektiokohtaa

* 1 intramuskulaarinen injektiokohta = 0,1 ml = 5 yksikköä Botox-valmistetta

** Annos jaetaan kummallekin puolelle

Lisätietoja:

Suosittelu hoito-ohjelma on pistos 12 viikon välein.

VIRTSARAKON SAIRAUDET:

Potilaalla ei saa olla virtsatieinfektiota hoitoajankohtana.

Antibiottiprofylaksia on annettava 1–3 päivän ajan ennen hoitoa, hoitopäivänä ja 1–3 päivän ajan hoidon jälkeen.

On suositeltavaa, että potilas lopettaa antitrombosyyttihoidon ainakin 3 päivää ennen injektioita. Jos potilas saa antikoagulanttihoitoa, verenvuotoriskin pienentämisestä on huolehdittava.

Rakon toimintahäiriöiden arviointiin ja hoitoon perehtyneiden lääkäreiden (esim. urologit, urogynekologit) tulee antaa Botox, kun sitä käytetään virtsainkontinenssin hoitoon.

Yliaktiivinen virtsarakko

Suositteltu neula:

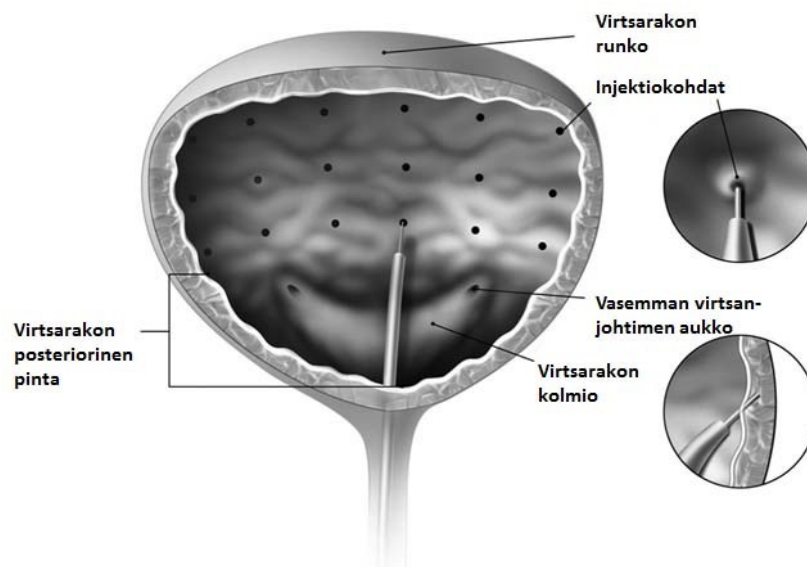
Taipuisaa tai jäykkää kystoskooppia voidaan käyttää. Injektioneula tulee ennen injektioiden aloittamista täyttää (valmistaa) noin 1 ml:lla (neulan pituudesta riippuen) laimennetulla Botox-valmisteella, jotta ilma poistuu neulasta.

Anto-ohjeet:

Ennen injektioita voidaan paikallisesta käytännöstä riippuen käyttää joko rakonsisäistä tippapuudutusta laimennetulla anesteetilla (sedaation kanssa tai ilman) tai yleisanestesiaa. Jos potilaalle tehdään tippapuudutus, rakko tulee dreneerata ja huuhdella steriilillä keittosuolaliuoksella ennen seuraavia injektioimenpiteitä.

Käyttövalmiiksi saatettu Botox (100 yksikköä/ 10 ml) injektoidaan rakkolihakseen joustavan tai jäykän kystoskoopin kautta, virtsarakon kolmiota ja pohjaa välttäen. Virtsarakkoon tulee tiputtaa sen verran keittosuolaliuosta, että riittävä visualisointi saavutetaan, mutta liikaa venyttämistä on vältettävä.

Neula työnnetään noin 2 mm rakkolihakseen sisään, ja 0,5 ml:n injektio [20 injektioita, (0,5 ml/injektio), yhteensä 10 ml] pistetään noin 1 cm:n päähän toisistaan (katso kuva alla). Kullakin ruiskulla tehtävään viimeiseen injektioon tulee lisätä 1 ml steriiliä 0,9-prosenttista keittosuolaliuosta, jotta koko annos saadaan annettua. Kun injektio on annettu, virtsarakon seinämän visualisointiin käytetty keittosuolaliuos tulee dreneerata, jotta potilaiden kyky tyhjentää virtsarakko voidaan osoittaa ennen potilaan lähtöä hoitoa antavasta yksiköstä. Potilasta on tarkkailtava ainakin 30 minuutin ajan injektioiden jälkeen, kunnes virtsarakko tyhjenee luonnostaan.



- Suositeltu annos:** Suositeltu annos on 100 yksikköä Botox-valmistetta 0,5 ml:n injektioina (5 yksikköä) rakkolihaksen 20 eri kohtaan.
- Lisätietoja:** Kliinistä paranemista ilmenee yleensä 2 viikon sisällä. Potilaan injektioimista uudelleen tulee harkita, kun edellisten injektioiden kliininen vaikutus on heikentynyt (vasteen mediaanikesto vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa oli 166 päivää [noin 24 viikkoa] perustuen potilaiden uudelleenhoitopyyntöihin), edellyttäen kuitenkin, että edellisistä virtsarakkoon annetuista injektioista on kulunut vähintään 3 kuukautta.

Neurogeenisestä rakkolihaksen yliaktiivisuudesta johtuva virtsainkontinenssi

- Suositeltu neula:** Taipuisaa tai jäykkää kystoskooppia voidaan käyttää. Injektioneula tulee ennen injektioiden aloittamista täyttää (valmistaa) noin 1 ml:lla (neulan pituudesta riippuen), jotta ilma poistuu neulasta.
- Anto-ohjeet:** Ennen injektiota voidaan paikallisesta käytännöstä riippuen käyttää joko rakonsisäistä tippapuudutusta laimennetulla anesteetilla (sedaation kanssa tai ilman) tai yleisanestesiaa. Jos potilaalle tehdään tippapuudutus, rakko tulee dreneerata ja huuhdella steriilillä keittosuolaliuoksella ennen seuraavia injektioimenpiteitä.
- Käyttövalmiiksi saatettu Botox (200 yksikköä/ 30 ml) injektoidaan rakkolihakseen joustavan tai jäykän kystoskoopin kautta, virtsarakon kolmiota ja pohjaa välttäen. Virtsarakkoon tulee tiputtaa sen verran keittosuolaliuosta, että riittävä visualisointi saavutetaan, mutta liikaa venyttämistä on vältettävä.
- Neula työnnetään noin 2 mm rakkolihaksen sisään, ja 1 ml:n injektiot (30 injektiota, yhteensä 30 ml) pistetään noin 1 cm:n päähän toisistaan (katso kuva yllä). Kullakin ruiskulla tehtävään viimeiseen injektioon tulee lisätä 1 ml steriiliä 0,9-prosenttista keittosuolaliuosta, jotta koko annos saadaan annettua. Kun injektiot on annettu, virtsarakon seinämän visualisointiin käytetty keittosuolaliuos tulee dreneerata. Potilasta on tarkkailtava ainakin 30 minuutin ajan injektioiden jälkeen.

- Suositeltu annos:** Suositeltu annos on 200 yksikköä Botox-valmistetta 1 ml:n injektioina (~ 6,7 yksikköä/injektio) rakkolihaksen 30 eri kohtaan.
- Lisätietoja:** Kliinistä paranemista ilmenee yleensä 2 viikon sisällä. Potilaan injektioimista uudelleen tulee harkita, kun edellisten injektioiden kliininen vaikutus on heikentynyt (vasteen mediaanikesto 200 yksikön Botox-valmisteella vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa oli 256–295 päivää, (~36–42 viikkoa) perustuen potilaan uudelleenhoitopyyntöihin), edellyttäen kuitenkin, että edellisistä injektioista on kulunut vähintään 3 kuukautta.

IHON JA IHON APUELINTEN SAIRAUDET:

Kainaloiden primaarinen hyperhidroosi

- Suositeltu neula:** Steriili 30 gaugen neula.

- Anto-ohjeet:** Hyperhidroottinen alue voidaan määrittää normaaleja värjäystekniikoita, esim. Minorin jodi-tärykkelystettä, käyttäen.
- Suosittelut annos:** Viisikymmentä (50) yksikköä Botox-valmistetta injektoidaan ihonsisäisesti, tasaisesti jaettuna useampaan kohtaan, noin 1–2 cm välein, kummankin kainalon hyperhidroottiselle alueelle.
- Suurin kokonaisannos:** Muita annoksia kuin 50 yksikköä kainaloa kohden ei suositella. Injektoiden välisen ajan tulisi olla vähintään 16 viikkoa (ks. kohta 5.1).
- Lisätietoja:** Kliininen vaste ilmenee yleensä ensimmäisen viikon kuluessa injektioista. Kun aiemman Botox-injektion kliininen teho on alkanut vähentyä, voidaan antaa uusia injektioita, jos hoitava lääkäri näkee tämän aiheelliseksi.

KAIKKI KÄYTTÖAIHEET:

Jos ensimmäinen hoitokerta ei tuota tulosta, eli jos merkittävää kliinistä vaikutusta ei lähtötasoon verrattuna ole havaittavissa yhden kuukauden kuluttua injektioista, on toimittava seuraavasti:

- Toksiinin vaikutus siihen lihakseen tai niihin lihaksiin, joihin injektio(t) on annettu, varmistetaan kliinisesti, esimerkiksi erikoislääkärin suorittamalla elektromyografialla.
- Syyt epäonnistumiseen selvitetään. Tällaisia syitä voivat olla esimerkiksi injektioiden antaminen väärin valittuihin lihaksiin, riittämätön annos, huono injektio-tekniikka, pysyvän kontraktuuran ilmeneminen, liian heikot vastavaikuttajalihakset tai toksiinia neutraloivien vasta-aineiden muodostuminen.
- Botuliinitoksiini tyyppi A:n käytön sopivuus arvioidaan uudelleen.
- Jos ensimmäisen hoitokerran jälkeen ei ole ilmennyt haittavaikutuksia, seuraavalla hoitokerralla toimitaan seuraavasti: a) muutetaan annosta huomioiden aiemman hoidon epäonnistumista koskevan analyysin tulokset, b) käytetään elektromyografiaa ja c) pidetään näiden kahden hoitokerran välillä kolmen kuukauden tauko.

Jos hoito ei tuota tulosta tai jos vaikutus heikkenee uusintainjektioiden jälkeen, on käytettävä muita hoitomenetelmiä.

Aikuispotilaiden hoidossa, myös silloin kun käyttöaiheita on useita, suurin kumulatiivinen annos 12 viikon aikana ei saa ylittää 400:aa yksikköä.

4.3 Vasta-aiheet

Botox-valmistetta ei tule käyttää:

- jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä botuliinitoksiini tyyppi A:lle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jos suunnitellussa injektio-kohtassa on infektio.

Kun Botox-valmistetta käytetään virtsarakon sairauden hoitoon, valmiste on vasta-aiheinen myös:

- potilailla, joilla on hoitoajankohtana virtsatieinfektio,
- potilailla, joilla on hoitoajankohtana virtsaretentio ja jotka eivät katetroid säännöllisesti,
- potilailla, jotka eivät ole halukkaita ja/tai pysty aloittamaan hoidon jälkeistä katetrointia, jos siihen syntyy tarvetta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suosituksia Botox-injektioiden antotiheydestä ja annostuksesta ei saa ylittää, koska tällöin on mahdollisen yliannoksen, voimistuneen lihasheikkouden, toksiinin siirtymisen kauas antokohdasta

sekä neutraloivien vasta-aineiden kehittymisen vaara. Valmistella aiemmin hoitamattomien potilaiden hoito pitää aloittaa kyseiseen käyttöaiheeseen suositellulla pienimmällä annoksella.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Valmistetta määräävän lääkärin ja potilaan pitää olla tietoisia siitä, että haittavaikutuksia voi esiintyä, vaikka potilas olisi sietänyt aiemmat injektiot hyvin. Jokaisella antokerralla on siksi noudatettava varovaisuutta.

Haittavaikutuksia, jotka liittyvät toksiinin siirtymiseen kauas antokohdasta, on ilmoitettu (ks. kohta 4.8) ja ne ovat johtaneet toisinaan kuolemaan, jolloin osaan tapauksista liittyy nielemishäiriöitä, keuhkokuumetta ja/tai huomattavaa heikkoutta. Oireet sopivat botuliinitoksiinin vaikutusmekanismiin ja niitä on raportoitu tunteja tai viikkoja injektion antamisen jälkeen. Oireiden riski on todennäköisesti suurin potilailla, joilla on muita tällaisille oireille altistavia perussairauksia ja samanaikaisia sairauksia, kuten spastisuuden vuoksi hoitoa saavilla lapsilla ja aikuisilla sekä potilailla, jotka saavat suuria annoksia.

Hoitoannoksia saavilla potilailla voi ilmetä myös liiallista lihasheikkoutta.

Kunkin potilaan riskejä ja hyötyjä on arvioitava ennen Botox-hoidon aloittamista.

Nielemishäiriöitä on myös raportoitu tapauksissa, joissa injektio on annettu muualle kuin servikaaliseen lihaksistoon (katso kohta 4.4 ”Servikaalinen dystonia”).

Jos potilaalla on subkliinisiä tai kliinisiä hermo-lihasjohtumissairauksien (esim. myasthenia gravis tai Lambert–Eatonin oireyhtymä) oireita ja potilaalla on perifeerinen motorinen neuropaattinen sairaus (esim. amyotrofinen lateraaliskleroosi eli ALS-tauti tai motorinen neuropatia) tai potilaalla on perussairautena neurologinen sairaus, Botox-hoidossa on oltava äärimmäisen varovainen ja potilaiden tilaa on tarkkailtava huolellisesti. Tällaisten potilaiden herkkyys Botox-valmisteen kaltaisille lääkeaineille saattaa olla terapeuttisina annoksinkin käytettäessä lisääntynyt, mikä saattaa johtaa liialliseen lihasheikkouteen, ja kliinisesti merkityksellisten systeemisten vaikutusten, kuten vaikea-asteisten nielemisvaikeuksien ja hengityksen heikentymisen, riski saattaa olla tavanomaista suurempi. Botuliinitoksiinia pitää käyttää tällaiseen hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa ja vain, jos hoidon hyötyjen katsotaan olevan sen riskejä suuremmat. Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt nielemisvaikeuksia ja aspiraatiota, hoidossa on oltava äärimmäisen varovainen.

Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on neuvottava hakeutumaan heti lääkäriin, jos potilaalla ilmenee nielemis-, puhe- tai hengityshäiriöitä.

Vähän liikkuvia potilaita on kehotettava lisäämään aktiivisuuttaan asteittain kuten aina käytettäessä sellaisia hoitoja, joiden ansiosta aiemmin vähän liikkuneet potilaat voivat päästä liikkeelle.

Anatomian tuntemus sekä tarkat tiedot mahdollisista kirurgisten toimenpiteiden aiheuttamista muutoksista ovat välttämättömiä Botox-injektioita annettaessa ja injektion antamista anatomisesti herkkiin kohtiin on vältettävä.

Injektioon liittyvää ilmarintaa on raportoitu, kun Botox-valmistetta on annettu rintakehän alueelle. Erittäin varovaisuutta tarvitaan, jos injisoidaan keuhkojen lähelle (erityisesti kärkeen alueelle) tai muihin anatomisesti herkkiin kohtiin.

Vakavia, myös kuolemaan johtavia haittoja on raportoitu potilailla, joille on ohjeiden vastaisesti annettu Botox-valmistetta suoraan sylkirauhasiin, suun, kielen ja nielun alueelle, ruokatorveen tai vatsaan. Joillakin potilailla oli aikaisempi nielemisvaikeus tai huomattava huonokuntoisuus.

Vakavia ja/tai välittömiä yliherkkyysoireita, kuten anafylaksiaa, seerumitautia, nokkosihottumaa, pehmytkudoksen turvotusta ja hengenahdistusta, on ilmoitettu harvinaisina tapauksina. Osa näistä tapauksista on esiintynyt Botox-injektion jälkeen, kun se on annettu joko yksinään tai yhdessä muiden valmisteiden kanssa, joiden käyttöön liittyy samankaltaisia reaktioita. Jos tällainen reaktio ilmaantuu, Botox-injektioiden antaminen on lopetettava ja asianmukainen hoito, kuten adrenaliinin antaminen, on aloitettava heti. Yksi anafylaksiatapaus on raportoitu, jossa potilas kuoli sen jälkeen, kun hän oli saanut virheellisesti 5 ml:aan 1-prosentista lidokaiinia laimennetun Botox-injektion.

Kuten minkä tahansa injektion yhteydessä, toimenpiteeseen liittyviä vammoja voi ilmetä. Injektiosta voi aiheutua paikallinen infektio, kipua, tulehdus, tuntohäiriöitä, hypestesia, arkuutta, turvotusta, punoitusta ja/tai verenvuotoa/mustelmien muodostumista. Neulaan liittyvä kipu ja/tai pelkotila voi johtaa vasovagaalisiin reaktioihin, kuten pyörtymiseen, verenpaineen laskuun jne.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Botox-valmistetta silloin, kun valittu injektoitava kohta on tulehtunut tai jos injektoidava lihas on hyvin heikko tai surkastunut. Varovaisuus on tarpeen myös silloin, kun Botox-valmistetta annetaan potilaille, joilla on perifeerinen motoneuronisairaus (esim. amyotrofinen lateraaliskleroosi tai motorinen neuropatia).

Joissakin tapauksissa on Botox-injektion annon jälkeen ilmoitettu esiintyneen myös sydän- ja verenkiertojärjestelmään liittyviä haittoja (esimerkiksi rytmihäiriöitä ja sydäninfarkteja), joista osa on johtanut kuolemaan. Osalla näistä potilaista on ollut riskitekijöitä, mukaan lukien sydän- tai verisuonisairaus.

Kouristuskohtausten ilmaantumisesta tai uusiutumista on ilmoitettu tavallisesti aikuis- ja lapsipotilailla, joilla on taipumus tällaisiin kohtauksiin. Näiden haittojen yhteyttä botuliinitoksiini-injektioihin ei ole varmistettu. Lapsiin liittyvät ilmoitukset koskivat lähinnä CP-potilaita, joita hoidettiin spastisuuden takia.

Botuliinitoksiini tyyppi A:ta neutraloivien vasta-aineiden muodostuminen voi heikentää Botox-hoidon tehoa inaktivoimalla toksiinin biologista vaikutusta. Joidenkin tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että Botox-injektioiden antaminen lyhyemmin väliajoin tai suurempina annoksina voi johtaa vasta-ainemuodostuksen suurempaan esiintyvyyteen. Vasta-aineiden mahdollisen muodostumisen vaaraa on pienennettävä antamalla mahdollisuuksien mukaan pienin tehokas annos siten, että injektioiden välillä on pisin kliinisesti aiheellinen väli.

Potilaan kliinisen tilan vaihtelu toistuvan Botox-hoidon (tai muun botuliinitoksiinihoidon) aikana saattaa johtua eroista valmisteen laimennuksessa tai injektioiden välisessä ajassa, eri lihasten tai injektiokohtien valinnasta sekä vasteen toteamiseen käytettyjen biologisten testimenetelmien virherajoista.

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Pediatriset potilaat

Botox-valmisteen turvallisuutta ja tehoa muissa kuin kohdassa 4.1. kuvatuissa lapsipotilaiden indikaatioissa ei ole varmistettu. Markkinoille tulon jälkeen on hyvin harvoin ilmoitettu mahdollisesta toksiinin laajalle leviämisestä lapsilla, joilla on muita sairauksia, useimmiten CP-vamma. Yleensä näissä tapauksissa on käytetty annosta, joka oli suositeltua annosta suurempi (ks. kohta 4.8).

Botuliinitoksiinihoidon jälkeen tapahtuneita kuolemantapauksia, joihin joskus on liittynyt aspiraatiopneumonia, on ilmoitettu harvinaisina lapsilla, joilla on ollut vakava CP-vamma. Näihin tapauksiin sisältyy myös indikaatioista poikkeava käyttö (esim. käyttö niskan alueella). Lapsia, joilla on merkittävä neurologinen vamma, dysfagia, tai äskettäinen aspiraatiopneumonia tai keuhkosairaus,

tulee hoitaa erittäin varoen. Hoitoa tulisi antaa huonokuntoisille potilaille vain, jos kyseiselle potilaalle mahdollisesti koituvan hyödyn arvioidaan olevan suurempi kuin hoitoon liittyvät vaarat.

NEUROLOGISET SAIRAUDET:

Nilkan ja jalkaterän fokaalinen spastisuus CP-lapsipotilailla sekä nilkan, jalkaterän, ranteen ja käden fokaalinen spastisuus aikuisilla aivohalvauspotilailla

Botox on fokaalisen spastisuuden hoitomuoto, jota on tutkittu ainoastaan tavallisten standardihoitojen yhteydessä, eikä sitä ole tarkoitettu näiden hoitotapojen korvaamiseen. On epätodennäköistä, että Botox parantaisi liikkuvuutta tehokkaasti nivelissä, joissa on pysyvä kontraktuura.

Botox-valmistetta ei tule käyttää aikuisten aivohalvauspotilaiden yläraajan (käden ja ranteen) ja alaraajan (nilkan ja jalkaterän) fokaalisen spastisuuden hoitoon, jos lihasjännityksen vähenemisen ei odoteta parantavan toimintaa (esimerkiksi kävelyä) tai oireita (esimerkiksi kipua) tai edistävän hoitoa. Alaraajan spastisuudessa aktiivisen toiminnan paraneminen voi olla rajallista, jos Botox-hoito aloitetaan yli 2 vuotta aivohalvauksen ilmenemisen jälkeen, tai potilailla, joilla on lievempi nilkan spastisuus (Modified Ashworth Scale (MAS) < 3).

Mahdollisesta lisääntyneestä kaatumisriskistä kärsivien aikuisten aivohalvauspotilaiden spastisuuden hoidon suhteen on noudatettava varovaisuutta.

- Botox-valmistetta on käytettävä varoen iäkkäiden aivohalvauspotilaiden yläraajan (ranteen ja käden) ja alaraajan (nilkan ja jalkaterän) fokaalisen spastisuuden hoitoon potilailla, joilla samanaikaisia muita merkittäviä sairauksia. Hoito aloitetaan vain, jos hyödyt katsotaan mahdollisia riskejä suuremmiksi.
- Botox-valmistetta tulee käyttää aivohalvauspotilaiden ylä- ja/tai alaraajan spastisuuden hoitoon ainoastaan kokeneen, aivohalvauspotilaiden kuntoutukseen erikoistuneen terveydenhuollon ammattilaisen arvion jälkeen.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kuolemantapauksia (liittynyt toisinaan aspiraatiopneumoniaan) ja toksiinin mahdollista siirtymistä kauas antokohdasta lähinnä lapsilla, joilla on ollut muita samanaikaisia sairauksia (lähinnä CP-lapsipotilailla), kun he ovat saaneet botuliinitoksiinihoitoa. Ks. varoitukset kohdasta 4.4, Pediatriset potilaat.

Blefarospasmi

Vähentynyt silmien räpytys orbicularis-lihakseen annetun botuliinitoksiini-injektion jälkeen saattaa johtaa sarveiskalvon altistumiseen, pysyvään epiteelin vaurioitumiseen ja sarveiskalvon haavautumiseen erityisesti, jos potilaalla on VII aivohermon sairaus. Leikattujen silmien korneatunto on aina testattava huolellisesti. Alaluomen alueelle ei saa injektoida, jotta vältetään luomen reunan uloskääntymä. Mahdolliset epiteelivauriot on hoidettava tehokkaasti. Hoitomuotoja voivat olla suojaavat tipat, voiteet, terapeuttiset pehmeät piilolinssit tai silmän sulkeminen lapulla tai muulla keinolla.

Silmäluomen pehmytkudoksiin tulee helposti mustelmia. Ne voidaan minimoida painamalla injektiokohtaa varovasti heti injektion jälkeen.

Botuliinitoksiinin antikolinergisen vaikutuksen vuoksi varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on ahdaskulmaglaukoomariski tai ahdas kammiokulma.

Servikaalinen dystonia

Servikaalista dystoniaa sairastaville potilaille on kerrottava nielemishäiriöiden mahdollisuudesta. Nielemishäiriöt voivat olla hyvin lieviä, mutta myös vaikeita häiriöitä saattaa ilmetä. Nielemishäiriöt saattavat kestää kahdesta kolmeen viikkoa injektion annon jälkeen, mutta niiden on ilmoitettu joissakin tapauksissa kestäneen jopa viisi kuukautta injektion annon jälkeen. Nielemishäiriöiden

seurauksena voi ilmetä aspiraatiota, hengenahdistusta ja joskus letkuruokinnan tarvetta. Harvinaisissa tapauksissa nielemishäiriöiden on ilmoitettu johtaneen aspiraatiokeuhkokuumeeseen ja kuolemaan.

Sternocleidomastoideukseen annettavan injektioannoksen rajoittaminen alle 100 yksikköön saattaa vähentää nielemishäiriöiden esiintyvyyttä. Nielemishäiriöiden riskin on ilmoitettu olevan suurempi potilailla, joiden kaulan lihasmassa on pieni tai jotka ovat saaneet molemminpuolisia injektioita sternocleidomastoideukseen. Nielemishäiriöt johtuvat yleensä toksisiin leviämisestä ruokatorven lihaksiin. Kohottajalihakseen (*levator scapulae*) annettuun injektioon saattaa liittyä ylempien hengitysteiden infektioiden ja nielemishäiriöiden vaaran lisääntymistä.

Nielemishäiriö voi vähentää ruoan ja nesteen saannin vähenemistä entisestään ja johtaa laihtumiseen ja elimistön kuivumiseen. Vähäoireista nielemishäiriötä sairastavilla vaikea-asteisemmän nielemishäiriön ilmaantumisen vaara Botox-injektion jälkeen voi olla suurentunut.

Krooninen migreeni

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa kohtauksittaisen migreenin (päänsärky < 15 päivänä kuukaudessa) tai kroonisen lihasjännityspäänsäryn estohoidossa ei ole varmistettu. Botox-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lääkeainepäänsäryn (sekundaarisen päänsäryn) hoidossa ei ole tutkittu.

VIRTSARAKON SAIRAUDET:

Kystoskopiaa suoritettaessa on noudatettava asiaankuuluvaa lääketieteellistä varovaisuutta. Jos potilas ei katetroi, rakon tyhjennyksen jälkeinen jäännösvirtsamäärä tulee arvioida hoidon jälkeisten 2 viikon sisällä sekä lääketieteellisesti sopivin väliajoin aina 12 viikkoon asti. Potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos hänellä ilmenee virtsaamisvaikeuksia, sillä katetrointi voi olla tarpeen.

Yliaktiivinen rakko

Miehiä, joilla on yliaktiivinen rakko ja virtsatieahtauman oireita tai löydöksiä, ei tule hoitaa Botox-valmisteella.

Neurogeenisestä rakkolihaksen yliaktiivisuudesta johtuva virtsainkontinenssi

Toimenpiteeseen liittyvää autonomista dysrefleksiaa voi ilmetä, mikä voi vaatia pikaista lääkärinhoitoa.

IHON JA IHON APUELINTEN SAIRAUDET:

Kainaloiden primaarinen hyperhidroosi

Sairaushistoria, lääkärintarkastus sekä tarvittaessa erityistutkimukset ovat tarpeen, jotta mahdolliset sekundaarista hyperhidroosia aiheuttavat syyt (esim. hypertyreosi, feokromosytooma) voitaisiin sulkea pois. Näin vältetään hyperhidroosin pelkkä oireenmukainen hoito, ilman perussairauden diagnosointia ja/tai hoitoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Teoriassa on mahdollista, että aminoglykosidiantibiootit, spektinomysiini tai muut hermolihajohdotukseen vaikuttavat lääkkeet (esimerkiksi hermolihaslaitosta salpaavat aineet) tehostavat botuliinitoksiinin vaikutusta.

Botuliiniineurotoksiinin eri serotyypin samanaikaisen annon tai muutaman kuukauden väliajoin tapahtuvan annon vaikutusta ei tiedetä. Liiallinen neuromuskulaarinen heikkous voi pahentua, jos toista botuliinitoksiinia annetaan ennen aiemmin annetun botuliinitoksiinin vaikutusten häviämistä.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu lapsilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja botuliinitoksiini tyyppi A:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Botox-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä raskaudenehkäisyä, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö Botox ihmisen rintamaitoon. Botox-valmisteen käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa.

Hedelmällisyys

Botuliinitoksiini tyyppi A:n käytön vaikutuksista hedelmällisessä iässä olevien naisten hedelmällisyyteen ei ole riittävästi tietoa. Uros- ja naarasrotilla tehdyt tutkimukset ovat viitanneet hedelmällisyyden heikkenemiseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Botox voi kuitenkin aiheuttaa voimattomuutta, lihasheikkoutta, huimausta ja näköhäiriöitä, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleiset haittavaikutukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin haittatapahtumia, joiden tutkijat arvioivat liittyvän Botox-hoitoon, 35 %:lla potilaista, joilla oli blefarospasmi, 28 %:lla potilaista, joilla oli servikaalinen dystonia, 8 %:lla pediatriasta potilaista, joilla oli spastisuutta, 11 %:lla potilaista, joilla oli kainaloiden primaarinen hyperhidroosi, 16 %:lla potilaista, joilla oli aivohalvaukseen liittyvää yläraajan fokaalista spastisuutta ja 15 %:lla potilaista, joilla oli aivohalvaukseen liittyvää alaraajan fokaalista spastisuutta. Yliaktiivista virtsarakon toimintaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumia raportoitiin 26 %:lla ensimmäisen hoidon yhteydessä ja 22 %:lla toisen hoidon yhteydessä. Aikuisten neurogeenista rakkolihasen yliaktiivisuutta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa tämä osuus oli 32 % ensimmäisen hoidon ja 18 % toisen hoidon yhteydessä. Pediatriassa potilailla neurogeenista rakkolihasen yliaktiivisuutta koskevissa tutkimuksissa osuus oli 6,2 % ensimmäisen hoidon yhteydessä.

Krooniseen migreeniin liittyneissä kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyys oli 26 % ensimmäisen hoitokerran yhteydessä, mikä väheni 11 %:iin toisen hoitokerran yhteydessä.

Yleensä haittavaikutukset ilmenevät ensimmäisten parin päivän kuluessa injektion antamisesta ja ovat yleensä ohimeneviä, mutta ne voivat kestää myös useita kuukausia ja harvoissa tapauksissa jopa pidempään.

Paikallinen lihasheikkous on botuliinitoksiinin lihaskudokseen kohdistuvan farmakologisen vaikutuksen odotettavissa oleva ilmentymä. Kuitenkin on ilmoitettu injeksiopaikan lähellä ja/tai siitä kaukana olevien lihasten heikkoutta.

Tämän kuten muidenkin valmisteen injektioimiseen on liittynyt paikallista kipua, tulehdusta, tuntoharhoja, hypoestesiaa, aristusta, turvotusta/edeemaa, eryteemaa, paikallinen infektio, verenvuotoa ja/tai mustelmia. Neulan aiheuttama kipu ja/tai ahdistus on johtanut vasovagaalisiin reaktioihin, mukaan lukien ohimenevä oireinen hypotonia ja pyörtymisen. Kuumetta ja flunssaoireita on myös raportoitu botuliinitoksiini-injektoiden jälkeen.

Haittavaikutukset luokitellaan seuraavan luokituksen mukaisesti sen perusteella, miten yleisesti niitä esiintyy:

Hyvin yleinen	esiintyy useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä
Yleinen	esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta
Melko harvinainen	esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta
Harvinainen	esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:stä
Hyvin harvinainen	esiintyy harvemmallalla kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:stä
Tuntematon	saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Seuraavissa taulukoissa esitetään haittavaikutukset sen mukaan, mihin kohtaan Botox-injektio annetaan.

NEUROLOGISET SAIRAUDET:

Pediatristen potilaiden fokaalinen alaraajan spastisuus

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi	Esiintyvyys
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasten heikkous	Melko harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Nivelsiteen nyrjähdys, hiertymä ihossa	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kävelyhäiriö, injektiokohdan kipu	Yleinen

Aivohalvaukseen liittyvä yläraajan fokaalinen spastisuus aikuisilla

Elinjärjestelmä	Preferred Term -termi	Esiintyvyys
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Raajojen kipu, lihasheikkous	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys, perifeerinen ödeema	Yleinen

Toistuvan annostuksen ei havaittu vaikuttavan kokonaisturvallisuusprofiiliin.

Aivohalvaukseen liittyvä alaraajan fokaalinen spastisuus aikuisilla

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi	Esiintyvyys
Iho ja ihonalaiskudos	Ihottuma	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys, lihasheikkous	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen ödeema	Yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Kaatuminen	Yleinen

Toistuvan annostuksen ei havaittu vaikuttavan kokonaisturvallisuusprofiiliin.

Blefarospasmi, hemifasiaalinen spasmi ja näihin liittyvät dystoniat

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi	Esiintyvyys
Hermosto	Huimaus, kasvohalvaus, kasvohermoalvaus	Melko harvinainen
Silmät	Silmäluomen ptoosi	Hyvin yleinen
	pisteinen sarveiskalvotulehdus, avoluomi, silmien kuivuminen, valonarkuus, silmä-ärsytys, lisääntynyt kyynelvuoto	Yleinen
	Sarveiskalvotulehdus, luomenreunan uloskääntymä, kahtena näkeminen, luomenreunan sisäänkääntymä, näköhäiriöt ja näön sumeneminen	Melko harvinainen
	Silmäluomen turvotus	Harvinainen
	Ulseratiivinen keratiitti, sarveiskalvon epiteelin vaurio, sarveiskalvon perforaatio	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Mustelma	Yleinen
	Ihottuma/ihotulehdus	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Ärsytys, kasvojen turvotus	Yleinen
	Väsytys	Melko harvinainen

Servikaalinen dystonia

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi	Esiintyvyys
Infektiot	Nuha, ylempien hengitysteiden infektio	Yleinen
Hermosto	Huimaus, hypertonia, hypestesia, uneliaisuus, päänsärky	Yleinen
Silmät	Kaksoiskuvat, silmäluomen ptoosi	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, dysfonia	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Nielemishäiriö	Hyvin yleinen
	Suun kuivuminen, pahoinvointi	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasten heikkous	Hyvin yleinen
	Tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, arkuus	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu	Hyvin yleinen
	Voimattomuus, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus	Yleinen
	Kuume	Melko harvinainen

Krooninen migreeni

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi	Esiintyvyys
Hermosto	Päänsärky, migreeni sekä migreenin paheneminen, kasvohalvaus	Yleinen
Silmät	Silmäluomen ptoosi	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, ihottuma	Yleinen
	Ihon kipu	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Niskakipu, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, tuki- ja	Yleinen

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi	Esiintyvyys
	liikuntaelimistön jäykkyys, lihasspasmit, lihasten kireys, lihasheikkous	
	Leukakipu	Melko harvinainen
	Mefiston merkki (kulmakarvojen lateraalinen kohoaminen)	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan kipu	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Nielemishäiriö	Melko harvinainen

Näissä vaiheen 3 tutkimuksissa hoidon keskeytti haittavaikutusten vuoksi 3,8 % Botox-hoitoa saaneista potilaista verrattuna 1,2 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

VIRTSARAKON SAIRAUDET:

Aikuisten yliaktiivinen virtsarakko

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi	Esiintyvyys
Infektiot	Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen
	Bakteeriuria	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria	Hyvin yleinen
	Virtsaretentio, pollakisuria, leukosyyttien esiintyminen virtsassa	Yleinen
Tutkimukset	Virtsajäännös*	Yleinen

*rakon vajavaisen tyhjennyksen seurauksena oleva virtsajäännös, joka ei vaadi katetrin asetusta

Toimenpiteeseen liittyvät haittatapahtumat, joiden esiintymä oli yleistä, olivat dysuria ja hematuria.

Puhdas ajoittain tehtävä katetrin käyttö aloitettiin 6,5 %:lla potilaista Botox-hoidon (100 yksikköä) jälkeen verrattuna 0,4 %:iin lumelääkeryhmässä.

Kliinisen lumekontrolloidun tutkimuksen 1242 potilaasta oli 41,4 % (n = 514) iältään ≥ 65 -vuotiaita ja 14,7 % (n = 182) ≥ 75 -vuotiaita. Alle 65-vuotiaiden Botox-hoitoa saaneiden potilaiden turvallisuusprofiili ei eronnut merkittävästi ≥ 65 -vuotiaiden Botox-hoitoa saaneiden potilaiden turvallisuusprofiilista. Poikkeuksena oli virtsatietulehdus, joka ilmeni useammin iäkkäillä potilailla sekä lumelääke- että Botox-ryhmässä verrattuna nuorempiin potilaisiin.

Toistuvien annostelujen turvallisuusprofiilissa ei havaittu muutosta.

Pediatristen potilaiden yliaktiivinen virtsarakko

Elinjärjestelmä	Preferred Term -termi	Esiintyvyys
Infektiot	Virtsatieinfektio	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria*, virtsaputken kipu*	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, alavatsakipu	Yleinen

* toimenpiteeseen liittyvä haittavaikutus

Yhdessä kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, satunnaistetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joka suoritettiin 55:llä iältään 12–17-vuotiaalla potilaalla, haittavaikutukset vastasivat yleisesti ottaen yliaktiivista virtsarakkoa sairastavilla aikuispotilailla todettua

turvallisuusprofiilia. Tässä pediatriassa potilailla tehdyssä, yliaktiivista virtsarakkoa koskeneessa pienessä tutkimuksessa havaittiin kuitenkin haittavaikutuksina myös virtsaputken kipua ja vatsakipua.

Ks. kohdat 4.2 ja 5.1.

Aikuisten neurogeenisestä rakkolihaksen yliaktiivisuudesta johtuva virtsainkontinenssi

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi	Esiintyvyys
Infektiot	Virtsatieinfektio ^{a,b} , baktereuriab	Hyvin yleinen
Tutkimukset	Virtsajääne ^{**b}	Hyvin yleinen
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus ^a	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ummetus ^a	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashyökkös ^a , lihasspasmit ^a	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaretentio ^{a,b}	Hyvin yleinen
	Hematuria ^{*a,b} , dysuria ^{*a,b} , virtsarakkodivertikkeli ^a	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys ^a , kävelyhäiriöt ^a	Yleinen
Vammat ja myrkytykset	Autonominen dysrefleksia ^{*a} , kaatuminen ^a	Yleinen

** toimenpiteeseen liittyviä haittavaikutuksia*

*** rakon vajavaisen tyhjennyksen seurauksena oleva virtsajäännö, joka ei vaadi katetrin asetusta*
a Vaiheen 2 kliinisissä tutkimuksissa ja vaiheen 3 pivotaalitutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset
b Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä Botox 100 yksikköä -tutkimuksessa MS-potilailla, jotka eivät katetroineet lähtötilanteessa, ilmenneet haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin virtsatieinfektioita 49,2 %:lla 200 yksikön Botox-valmisteella hoidetuista ja 35,7 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista (53,0 %:lla 200 yksikön Botox-valmisteella ja 29,3 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista multippeliskleroosipotilaista; 45,4 %:lla 200 yksikön Botox-valmisteella ja 41,7 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista selkäydinvammapotilaista). Virtsaretentioita raportoitiin 17,2 %:lla 200 yksikön Botox-valmisteella hoidetuista ja 2,9 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista potilaista (28,8 %:lla 200 yksikön Botox-valmisteella ja 4,5 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista multippeliskleroosipotilaista; 5,4 %:lla 200 yksikön Botox-valmisteella ja 1,4 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista selkäydinvammapotilaista).

Tämän tyyppisissä haittavaikutuksissa ei havaittu muutoksia toistetussa hoidossa.

Multippeliskleroosin (MS) vuosittaisessa pahenemisasteessa (MS:n pahenemistapahtumien määrä potilasvuotta kohden) ei havaittu eroa keskeisiin tutkimuksiin osallistuneilla MS-potilailla (Botox = 0,23, lumelääke = 0,20) eikä myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtyyn Botox 100 yksikköä -tutkimukseen osallistuneilla MS-potilailla, jotka eivät katetroineet lähtötilanteessa (Botox = 0, lumelääke = 0,07).

Pivotaalitutkimuksissa potilaista, jotka eivät katetroineet lähtötilanteessa ennen hoitoa, 38,9 %:lla aloitettiin katetrointi 200 yksikön Botox-hoidon jälkeen ja 17,3 %:lla lumelääkehoidon jälkeen.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä Botox 100 yksikköä -tutkimuksessa MS-potilailla, jotka eivät katetroineet lähtötilanteessa, katetrisointi aloitettiin 15,2 %:lla potilaista Botox 100 yksikköä -hoidon jälkeen ja 2,6 %:lla lumelääkkeellä hoidetuista (ks. kohta 5.1).

Pediatristen potilaiden neurogeeninen rakkolihaksen yliaktiivisuus

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi	Esiintyvyys
Infektiot	Baktereuriia	Hyvin yleinen
	Virtsatieinfektio, leukosyturia	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Hematuria, virtsarakon kipu*	Yleinen

* toimenpiteeseen liittyvä haittavaikutus

Toistuvassa annossa ei havaittu muutosta haittavaikutusten tyyppissä.

Ks. kohdat 4.2 ja 5.1.

IHON JA IHON APUELINTEN SAIRAUDET:

Kainaloiden primaarinen hyperhidroosi

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi	Esiintyvyys
Hermosto	Päänsärky, tuntoharhat	Yleinen
Verisuonisto	Kuumat aallot	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Liikahikoilu (hikoilu muualla kuin kainaloissa), epänormaali ihon haju, kutina, ihonalainen kyhmy ja alopekia	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Raajojen kipu	Yleinen
	Lihasten heikkous, lihaskipu, nivelsairaus	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan kipu	Hyvin yleinen
	Kipu, injektioaikan turvotus, injektioaikan verenvuoto, injektioaikan yliherkkyys, ärsytys injektioaikassa, voimattomuus ja injektioaikan reaktiot	Yleinen

Kainaloiden primaarisen hyperhidroosin hoidossa liikahikoilun muualla kuin kainaloissa ilmoitettiin lisääntyneen 4,5 %:lla potilaista kuukauden kuluessa injektio antamisen jälkeen eikä se noudattanut tiettyä esiintymistä eri anatomisilla alueilla. Liikahikoilu hävisi noin 30 %:lla potilaista neljän kuukauden kuluessa.

Käsivarsien heikkoutta on myös ilmoitettu melko harvinaisina (0,7 %) tapauksina ja se oli lievää, ohimenevää, ei vaatinut hoitoa eikä siitä aiheutunut jälkiseurauksia. Tämä haittavaikutus saattaa liittyä hoitoon, injektiotekniikkaan tai kumpaankin. Jos melko harvinaisina tapauksina ilmenevää lihasten heikkoutta esiintyy, tulisi harkita potilaan neurologista tutkimusta. Lisäksi injektiotekniikka tulisi arvioida uudelleen ennen seuraavien injektioiden antamista ja varmistaa, että injektiot annetaan ihon sisään.

Kontrolloimattomassa turvallisuustutkimuksessa, jossa annettiin Botox-valmistetta (50 yksikköä per kainalo) 12–17-vuotiaille lapsipotilaille (n = 144), useammalla kuin yhdellä potilaalla ilmenneitä haittavaikutuksia (kumpaakin ilmeni kahdella potilaalla) olivat injektioaikan kipu ja liikahikoilu (hikoilu muualla kuin kainaloissa).

Lisätietoja

Seuraavia muita haittavaikutuksia tai muita lääketieteellisesti olennaisia haittavaikutuksia on ilmoitettu myyntiluvan saamisen jälkeen käyttöaiheesta riippumatta mahdollisesti kohdassa 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset) ja kohdassa 4.8 (Haittavaikutukset) jo mainittujen lisäksi.

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia, angioedeema, seerumitauti, nokkosihottuma
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus
Hermosto	Hartiapunoksen sairaus, dysfonia, dysartria, kasvohalvaus, hypestesia, lihasheikkous, myasthenia gravis, perifeerinen

Elinjärjestelmä	Preferred Term –termi
	neuropatia, tuntoharhat, hermojuurivauriot, kouristuskohtaukset, pyörtyminen, kasvohermohalvaus
Silmät	Ahdaskulmaglaukooma (blefarospasmin hoidossa), karsastus, näön hämärtyminen, näköhäiriö, kuivat silmät (periokulaaristen injektioiden yhteydessä), Silmäluomen turvotus
Kuulo ja tasapainoelin	Huonokuuloisuus, korvien soiminen, kiertohuimaus (vertigo)
Sydän	Rytmihäiriöt, sydäninfarkti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Aspiraatiopneumonia (joka on toisinaan johtanut kuolemaan), hengenahdistus, hengityslama, hengityksen heikkeneminen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli, ummetus, suun kuivuminen, nielemishäiriöt, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	Alopekia, psoriaasityyppinen ihotulehdus (dermatitis psoriasiformis), erythema multiforme, liihakikoilu, madaroosi, kutina, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihastrofia, lihaskipu, paikalliset lihasnykäykset/tahattomat lihassupistukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Denervaatio, huonovointisuus, kuume

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Botox-yliannos on suhteellinen käsite ja riippuu annoksesta, injektiokohdasta ja alla olevan kudoksen ominaisuuksista. Vahingossa tapahtuneesta Botox-injektioista aiheutuvaa systeemistä toksisuutta ei ole havaittu. Liian suuret annokset voivat aiheuttaa paikallista tai kaukana antopaikasta esiintyvää, yleistynyttä ja huomattavaa neuromuskulaarista halvaantumista.

Botox-injektionesteen nielemistapauksia ei ole ilmoitettu.

Yliannoksen oireet ja merkit eivät ilmene heti injektioonin jälkeen. Jos lääkettä pistetään tai niellään vahingossa tai yliannostusta epäillään, potilasta on seurattava jopa useiden viikkojen ajan paikallisten tai injektio kohdasta etäällä sijaitsevien lihasten heikkouteen liittyvien etenevien merkkien ja oireiden varalta. Tällaisia merkkejä ja oireita voivat olla silmäluomen roikkuminen, kahtena näkeminen, nielemis- ja puhehäiriöt, yleistynyt heikkous tai hengityslama. Jos tällaista ilmaantuu, lääkärin tekemiä lisätutkimuksia on harkittava ja asianmukainen lääketieteellinen hoito on aloitettava heti. Hoito voi edellyttää sairaalahoitoa.

Jos vaikutus kohdistuu suunielun ja ruokatorven lihaksiin, seurauksena voi olla aspiraatio, joka saattaa johtaa aspiraatiokeuhkokuumeen kehittymiseen. Jos hengitysilhakset halvaantuvat tai heikkenevät riittävästi, potilas on intuboitava ja hengitystä autettava, kunnes potilas toipuu. Hoito voi vaatia trakeostomiaa ja pitkäkestoista mekaanista ventilaatiota muun yleisen tukihoidon lisäksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit
ATC- koodi M03A X01

Vaikutusmekanismi

Botuliinitoksiini tyyppi A estää asetyylikoliinin perifeerisen vapautumisen presynaptisissa kolinergisissa hermopäätteissä pilkkomalla SNAP-25-proteiinia, joka vaikuttaa olennaisesti asetyylikoliinin varastoitumiseen hermopäätteissä oleviin rakkuloihin ja vapautumiseen niistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Injektoinnin jälkeen toksiini sitoutuu aluksi nopeasti suurella affiniteetilla tiettyihin solujen pintareseptoreihin. Tämän jälkeen toksiini siirtyy solukalvon läpi reseptorivälitteisen endosytoosin avulla. Lopuksi toksiini vapautuu sytosoliin. Jälkimmäiseen prosessiin liittyy asetyylikoliinin vapautumisen progressiivinen esto; kliiniset merkit ilmenevät 2–3 päivän kuluessa ja vaikutus on huipussaan 5–6 viikon kuluessa injektoinnista. Kliinisen tuloksen perusteella näyttää siltä, että Botox vähentää kipua ja neurogeenista inflammaatiota ja nostaa ihon lämpökivun kynnyistä kapsaisiinilla indusoidussa trigeminaalishermon herkistämismallissa.

Lihaksensisäisen injektion jälkeen palautuminen tapahtuu yleensä 12 viikon kuluessa injektion annosta, kun hermopäätteet kasvavat uudestaan ja yhdistyvät päätelevyihin. Ihonsisäisen injektion jälkeen, kun kohteena ovat ekkriiniset hikirauhaset, teho kestää ensimmäisen injektion jälkeen keskimäärin 7,5 kuukautta potilailla, joille on annettu 50 yksikköä kainaloa kohden. Mutta 27,5 %:lla potilaista vaikutus kesti yhden vuoden tai sitä kauemmin. Hikirauhasia hermottavien sympaattisten hermopäätteiden paranemista ihonsisäisen Botox-injektion jälkeen ei ole tutkittu.

Rakkolihakseen injektoinnin jälkeen Botox vaikuttaa lihaksen efferentteihin hermoratoihin estämällä asetyylikoliinin vapautumista. Lisäksi Botox saattaa estää afferentteja välittäjäaineita ja sensorisia hermoratoja.

Kliininen teho ja turvallisuus

NEUROLOGISET SAIRAUDET

Pediatristen potilaiden yläraajan fokaalinen spastisuus

Botox-valmisteen tehoa ja turvallisuutta vähintään 2-vuotiaiden pediatristen potilaiden yläraajan spastisuuden hoidossa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen otettiin mukaan 234 pediatria potilasta (77 sai Botox-valmistetta 6 yksikköä/kg, 78 sai Botox-valmistetta 3 yksikköä/kg ja 79 sai lumelääkettä), joilla oli CP-vammasta (87 %) tai aivohalvauksesta (13 %) johtuvaa yläraajan spastisuutta ja joiden kyynärpään tai ranteen MAS-pistemäärä oli lähtötilanteessa vähintään 2. Lihakseen injisoitiin kokonaisannos 3 yksikköä/kg (enintään 100 yksikköä) tai 6 yksikköä/kg (enintään 200 yksikköä) tai lumelääkettä siten, että annos jaettiin kyynärpään tai ranteen ja sormien lihasten kesken. Kaikki potilaat saivat hoitokäytännön mukaista toimintaterapiaa. Injektiolla hoidettavien lihasten paikantamisen apuna oli käytettävä elektromyografiaohjaus-, hermostimulaatio- tai ultraäänitekniikkaa. Ensisijainen päätetapahtuma oli pääasiallisen lihasryhmän (kyynärpää tai ranne) MAS-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikoilla 4 ja 6, ja keskeinen toissijainen päätetapahtuma oli Clinical Global Impression of Overall Change by Physician (CGI) -pistemäärän keskiarvo viikoilla 4 ja 6. Toissijaisina päätetapahtumina arvioitiin The Goal Attainment Scale

(GAS) by Physician -pistemäärät aktiivisille ja passiivisille toiminnallisille tavoitteille viikolla 8 ja 12. Potilaita seurattiin 12 viikon ajan.

Soveltuvat potilaat saivat siirtyä avoimeen jatkotutkimukseen, jossa he saivat enintään viisi hoitokertaa korkeintaan annoksella 10 yksikköä/kg (enintään 340 yksikköä), kun myös alaraajan hoidettiin samanaikaisesti yläraajan kanssa.

Botox-hoitoa annoksilla 3 ja 6 yksikköä/kg saaneilla potilailla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä koheneminen ensisijaisessa päätetapahtumassa ja kaikissa aikapisteissä viikkoon 12 saakka. MAS-pistemäärä parani samankaltaisesti molemmissa Botox-hoitoryhmissä. MAS-pistemäärän ero lumehoitoon verrattuna ei kuitenkaan ollut missään aikapisteessä ≥ 1 pistettä. Katso jäljempänä oleva taulukko. Vasteanalyysissä hoitovaikutus vaihteli suunnilleen välillä 10–20 %.

Ensisijaisia pääte tapahtumaa ja toissijaisia pääte tapahtumia koskevat tulokset

	Botox 3 yksikköä/kg (N = 78)	Botox 6 yksikköä/kg (N = 77)	Lumelääke (N = 79)
Pääasiallisen lihasryhmän (kynärpää tai ranne) MAS-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta^a			
Viikon 4 ja 6 keskiarvo	-1,92*	-1,87*	-1,21
Keskimääräinen CGI-pistemäärä^b			
Viikon 4 ja 6 keskiarvo	1,88	1,87	1,66
Keskimääräinen GAS-pistemäärä^c			
Passiiviset tavoitteet viikolla 8	0,23	0,30	0,06
Passiiviset tavoitteet viikolla 12	0,31	0,71*	0,11
Aktiiviset tavoitteet viikolla 8	0,12	0,11	0,21
Aktiiviset tavoitteet viikolla 12	0,26	0,49	0,52
FPS-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta^d	N = 11	N = 11	N = 18
Viikko 4	-4,91	-3,17	-3,55
Viikko 6	-3,12	-2,53	-3,27

* Eroa tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeestä ($p < 0,05$)

^a MAS-asteikko on 6-portainen (0 [lihastonus ei ole suurentunut], 1, 1+, 2, 3 ja 4 [raaja on jäykkä koukistuksessa tai ojennuksessa]) ja mittaa raajan nivelen ympärillä liikuttamiseen tarvittavaa voimaa. Pistemäärän vähenemä osoittaa spastisuuden vähentyneen.

^b CGI-pisteytys arvioi 9-portaisella asteikolla hoitovastetta potilaan elämän sujumisen kannalta (-4 = hyvin huomattava heikentyminen – +4 = hyvin huomattava koheneminen).

^c GAS-asteikko on 6-portainen (-3 [heikompi kuin alussa], -2 [sama kuin alussa], -1 [oletettua heikompi], 0 [oletettu tavoite], +1 [oletettua parempi], +2 [paljon oletettua parempi]).

^d Kipu arvioitiin Faces Pain Scale -asteikolla (FPS: 0 = ei kipua – 10 = hyvin paljon kipua) vähintään 4-vuotiailta tutkimukseen osallistuneilta, joilla kipupistemäärä oli lähtötilanteessa > 0 .

Pediatristen potilaiden alaraajan fokaalinen spastisuus

Botox-valmisteen tehoa ja turvallisuutta vähintään 2-vuotiaiden pediatristen potilaiden alaraajan spastisuuden hoidossa tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen otettiin mukaan 384 pediatria potilasta (128 sai Botox-valmistetta 8 yksikköä/kg, 126 sai Botox-valmistetta 4 yksikköä/kg ja 128 sai lumelääkettä), joilla oli CP-vammasta johtuvaa alaraajan spastisuutta ja joiden nilkan pistemäärä oli vähintään 2. Lihakseen injisoitiin kokonaisannos 4 yksikköä/kg (enintään 150 yksikköä) tai 8 yksikköä/kg (enintään 300 yksikköä) tai lumelääkettä siten, että annos jaettiin kaksoiskantalihaksen, soleus-lihaksen ja tibialis posterior -lihaksen kesken. Kaikki potilaat saivat hoitokäytännön mukaista fysikaalista hoitoa. Injektiolla hoidettavien lihasten paikantamisen apuna oli käytettävä elektromyografiaohjaus-, hermostimulaatio- tai ultraäänitekniikkaa. Ensisijainen päätetapahtuma oli

nilkan MAS-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikoilla 4 ja 6, ja keskeinen toissijainen päätetapahtuma oli CGI-pistemäärän keskiarvo viikoilla 4 ja 6. Toissijaisena päätetapahtumana arvioitiin GAS by Physician -pistemäärä aktiivisille ja passiivisille toiminnallisille tavoitteille viikolla 8 ja 12. Kävely arvioitiin osalta potilaista Edinburg Visual Gait (EVG) -asteikolla viikoilla 8 ja 12. Potilaita seurattiin 12 viikon ajan.

Soveltuvat potilaat saivat siirtyä avoimeen jatkotutkimukseen, jossa he saivat enintään viisi hoitokertaa korkeintaan annoksella 10 yksikköä/kg (enintään 340 yksikköä), jos hoidettavia raajoja oli enemmän kuin yksi.

Botox-hoitoa annoksilla 4 ja 8 yksikköä/kg saaneilla potilailla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä koheneminen ensisijaisessa päätetapahtumassa ja useimmissa aikapisteissä viikkoon 12 saakka. MAS-pistemäärä parani samankaltaisesti molemmissa Botox-hoitoryhmissä. MAS-pistemäärän ero lumehoitoon verrattuna ei kuitenkaan ollut missään aikapisteessä ≥ 1 pistettä. Katso jäljempänä oleva taulukko. Vasteanalyysissä hoitovaikutus oli alle 15 % kaikissa aikapisteissä.

Ensisijaisista päätetapahtumaa ja toissijaisia päätetapahtumia koskevat tulokset

	Botox 4 yksikköä/kg (N = 125)	Botox 8 yksikköä/kg (N = 127)	Lumelääke (N = 129)
Plantaarifleksorien MAS-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta^a			
Viikon 4 ja 6 keskiarvo	-1,01*	-1,06*	-0,80
Keskimääräinen CGI-pistemäärä^b			
Viikon 4 ja 6 keskiarvo	1,49	1,65*	1,36
Keskimääräinen GAS-pistemäärä^c			
Passiiviset tavoitteet viikolla 8	0,18*	0,19*	-0,26
Passiiviset tavoitteet viikolla 12	0,27	0,40*	0,00
Aktiiviset tavoitteet viikolla 8	-0,03*	0,10*	-0,31
Aktiiviset tavoitteet viikolla 12	0,09	0,37*	-0,12
EVG-pistemäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta^d			
Viikko 8	-2,11	-3,12*	-0,86
Viikko 12	-2,07	-2,57	-1,68

* Eroa tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeestä (p < 0,05)

^a MAS-asteikko on 6-portainen (0 [lihastonus ei ole suurentunut], 1, 1+, 2, 3 ja 4 [raaja on jäykkä koukistuksessa tai ojennuksessa]) ja mittaa raajan nivelen ympärillä liikuttamiseen tarvittavaa voimaa. Pistemäärän vähenemä osoittaa spastisuuden vähentymisen.

^b CGI-pisteytysarvioi 9-portaisella asteikolla hoitovastetta potilaan elämän sujumisen kannalta (-4 = hyvin huomattava heikentyminen – +4 = hyvin huomattava koheneminen).

^c GAS-asteikko on 6-portainen (-3 [heikompi kuin alussa], -2 [sama kuin alussa], -1 [oletettua heikompi], 0 [oletettu tavoite], +1 [oletettua parempi], +2 [paljon oletettua parempi]).

^d EVG-asteikko on 11-portainen, ja sillä arvioidaan kävelyä jalan asennon (5 kohtaa), polven asennon (2 kohtaa), jalan heilautuksen (2 kohtaa) ja polven heilautuksen (2 kohtaa) perusteella 3-pisteisellä järjestyksasteikolla (0 [normaali], 1 [koukistus 1 tai ojennus 1] ja 2 [koukistus 2 tai ojennus 2] kussakin kohdassa).

Yhteen vaiheen 3 tutkimukseen ja avoimeen jatkotutkimukseen osallistuneista pediatriasta potilaista, joilla oli alaraajan spastisuutta ja joiden näytteet analysoitiin, neutraloivia vasta-aineita kehittyi kahdelle (0,8 %) 264:stä Botox-hoitoa enintään viisi hoitajaksoa saaneelle potilaalle. Molemmille potilaille oli edelleen kliinistä hyötyä myöhemmistä Botox-hoidoista.

Aivohalvaukseen liittyvä yläraajan fokaalinen spastisuus aikuisilla

Botox-hoidon tehoa ja turvallisuutta aikuisten yläraajan spastisuuden hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa.

Tutkimukseen osallistui 126 aikuispotilasta (64 sai Botox-valmistetta, 62 lumelääkettä), joilla esiintyi yläraajan spastisuutta (ranteen koukistajan tonuksen Ashworth-pisteet vähintään 3 ja sormen koukistajan tonuksen Ashworth-pisteet vähintään 2) ja joiden aivohalvauksesta oli kulunut vähintään 6 kuukautta. Botox-valmistetta (kokonaisuusannos 200–240 yksikköä) tai lumelääkettä annosteltiin seuraaviin lihaksiin: flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, sekä tarvittaessa adductor pollicis ja flexor pollicis longus. Injektiolla hoidettavien lihasten paikantamisen avuksi suositeltiin elektromyografiaa/hermostimulaatiota. Potilaita seurattiin 12 viikon ajan.

Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli ranteen koukistajien lihastonius viikolla 6 Ashworth-pisteinä mitattuna. Pääasiallisia toissijaisia päätetapahtumia olivat lääkärin yleisarvio (Physician Global Assessment), sormen koukistajien lihastonius sekä peukalon koukistajien tonus viikolla 6. Tutkimuksen 1 ensisijaista päätetapahtumaa ja pääasiallisia toissijaisia päätetapahtumia koskevat tulokset esitetään alla olevassa taulukossa.

Ensisijaisia tehoa mittaavaa päätetapahtumaa ja toissijaisia tehoa mittaavia päätetapahtumia koskevat tulokset viikolla 6

	Botox 200–240 yksikköä (n = 64)	Lumelääke (n = 62)
Ranteen koukistajan lihastoniuksen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta Ashworth-asteikolla ^a	-1,7*	-0,5
Keskimääräinen lääkärin yleisarvio hoitovasteesta ^b	1,8*	0,6
Sormen koukistajan lihastoniuksen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta Ashworth-asteikolla ^a	-1,3*	-0,5
Peukalon koukistajan lihastoniuksen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta Ashworth-asteikolla ^a	-1,66*	-0,48

* Merkitsevä ero lumelääkkeeseen verrattuna (p < 0,05)

^a Ashworth-asteikko on 5-portainen (0 [lihastonius ei ole suurentunut], 1, 2, 3 ja 4 [raaja on jäykkä koukistuksessa tai ojennuksessa]) ja mittaa raajan nivelen ympärillä liikuttamiseen tarvittavaa voimaa. Pistemäärän vähenemä osoittaa spastisuuden vähentyneen.

^b Lääkärin yleisarvio arvioi hoitovastetta potilaan elämän sujumisen kannalta asteikolla -4 = hyvin huomattava heikentyminen – +4 = hyvin huomattava koheneminen.

Aivohalvaukseen liittyvä alaraajan fokaalinen spastisuus aikuisilla

Botox-hoidon tehoa ja turvallisuutta alaraajojen spastisuuden hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoisokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 468 aivohalvauspotilasta (233 sai Botox-valmistetta, 235 lumelääkettä), joilla esiintyi nilkan spastisuutta (nilkan MAS-pisteet vähintään 3, MAS = Modified Ashworth Scale) ja joiden aivohalvauksesta oli kulunut vähintään 3 kuukautta. Botox-valmistetta (300–400 yksikköä) tai lumelääkettä annosteltiin lihakseen; pakolliset lihakset olivat gastrocnemius, soleus, ja tibialis posterior, valinnasiin lihaksiin kuuluivat flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, flexor digitorum brevis, extensor hallucis ja rectus femoris.

Ensisijainen päätetapahtuma oli nilkan MAS-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikoilla 4 ja 6. Pääasiallinen toissijainen päätetapahtuma oli CGI-pisteiden (Physician Global Assessment of Response) keskiarvo viikoilla 4 ja 6. Ryhmien välillä osoitetut tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevät erot ensisijaisten tehoa mittaavien päätetapahtumien eli MAS-pisteiden osalta sekä pääasiallisen toissijaisen päätetapahtuman eli CGI-pisteiden osalta Botox-valmisteen eduksi lumelääkkeeseen verrattuna esitetään seuraavassa taulukossa. Ensisijaisen päätetapahtuman eli keskimääräisten nilkan MAS-pisteiden osalta viikoilla 4 ja 6 ei havaittu paranemista lähtötilanteesta

vähintään 65-vuotiailla Botox-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, mikä johtuu todennäköisesti potilaiden pienestä lukumäärästä.

Ensisijaiset ja pääasialliset toissijaiset pääte tapahtumat

	Botox[®] 300–400 yksikköä (lähtöryhmien mukainen) (n = 233)	Lumelääke (n = 235)
Nilkan plantaarifleksoreiden MAS-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta		
Viikot 4 ja 6 (keskiarvo)	-0,8*	-0,6
Keskimääräiset CGI-pisteet (tutkijan arvio)		
Viikot 4 ja 6 (keskiarvo)	0,9*	0,7
Varpaiden fleksoreiden MAS-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta		
FHaL: Viikot 4 ja 6 (keskiarvo)	-1,02*	-0,6
FDL: Viikot 4 ja 6 (keskiarvo)	-0,88	-0,77
Nilkan plantaarifleksoreiden MAS-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta potilailla	≥ 65 vuotta N = 60	≥ 65 vuotta N = 64
Viikot 4 ja 6 (keskiarvo)	-0,7	-0,7

*Merkitsevä ero lumelääkkeeseen verrattuna (p < 0,05)

Aivohalvaukseen liittyvästä nilkan spastisuudesta kärsivillä aikuispotilailla suoritettiin toinen kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, satunnaistettu, vaiheen 3 kliininen monikeskustutkimus. Tutkimuksessa yhteensä 120 potilasta satunnaistettiin joko Botox- (n = 58) (kokonaisannos 300 yksikköä) tai lumelääkeryhmään (n = 62). Tutkimus tehtiin vain japanilaisilla potilailla, joiden Modified Ashford -pisteet (MAS) olivat ≥ 3 ja joiden aivohalvauksen ilmenemisestä oli kulunut keskimäärin 6,5 vuotta.

Ensisijaisessa pääte pisteessä havaittiin, että nilkan MAS-pisteiden kokonaismuutos lähtötilanteesta viikkoon 12 mennessä oli merkittävästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen. Muutos laskettiin käyttäen käyrän alapuolista aluetta (AUC). Nilkan MAS-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli myös merkittävästi parempi lumelääkkeeseen verrattuna potilaiden henkilökohtaisilla käynneillä hoidon jälkeisillä viikoilla 4, 6 ja 8. Näillä käynneillä myös vasteellisten potilaiden osuus (potilaat, joiden tila parani vähintään 1 luokan verran), oli merkittävästi suurempi kuin lumelääkkeellä hoidettujen ryhmässä.

Botox-hoitoon liittyi myös merkittävä funktionaalisen toimintakyvyn paraneminen tutkijoiden tekemissä (Clinical Global Impression, CGI) arvioissa (toissijainen pääte piste, ei kertaluvun tarkistusta) lumelääkkeeseen verrattuna. Physician's Rating Scale (PRS) -arviointiasteikolla ja askellusnopeudella mitattuna toiminta ei parantunut kliinisesti merkittävästi.

Vaiheen 3 kliinisen tutkimuksen tulokset esitetään alla.

Ensisijainen ja pääasiallinen toissijainen tehoa mittaava pääte piste

	Botox (n = 58)	Lumelääke (n = 62)	p-arvo
MAS-pisteiden keskimääräinen AUC			
AUC (päivä 0 - viikko 12)	-8,5	-5,1	0,006

MAS-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasolta			
Lähtötaso	3,28	3,24	
Viikko 1	-0,61	-0,52	0,222
Viikko 4	-0,88	-0,43	< 0,001
Viikko 6	-0,91	-0,47	< 0,001
Viikko 8	-0,82	-0,43	< 0,001
Viikko 12	-0,56	-0,40	0,240
Vasteellisten potilaiden prosenttiosuus*			
Viikko 1	52,6 %	38,7 %	0,128
Viikko 4	67,9 %	30,6 %	< 0,001
Viikko 6	68,4 %	36,1 %	< 0,001
Viikko 8	66,7 %	32,8 %	< 0,001
Viikko 12	44,4 %	34,4 %	0,272

*Potilaat, joiden MAS-pisteet paranivat lähtötasolta vähintään 1 luokan verran

Hoidon uusiminen sai aikaan yhdenmukaisen vasteen.

Krooninen migreeni

Botox estää kivun syntyyn liittyvien välittäjäaineiden vapautumisen hermostossa. Botox-valmisteen vaikutusmekanismia kroonisen migreenin oireiden vähentämisessä ei ole täysin varmistettu. Prekliiniset ja kliiniset farmakodynaamiset tutkimukset viittaavat siihen, että Botox estää perifeeristä herkistymistä ja estää siten mahdollisesti myös sentraalisen herkistymisen. Seuraavassa taulukossa esitetään kahdessa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa kroonista migreeniä sairastaville potilaille 12 viikon välein annettujen kahden Botox-hoitokerran yhdistetyistä tehon analyyseistä saadut keskeiset tulokset. Tutkimuksessa mukana olleilla potilailla oli hoidon aloittamista edeltäneinä 28 päivänä vähintään 4 päänsärkykohtausta ja ≥ 15 päänsärkypäivää (jolloin jatkuvaa päänsärkyä esiintyi vähintään 4 tunnin ajan), joista vähintään 50 % oli migreenipäiviä/todennäköisiä migreenipäiviä:

<u>Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24</u>	<u>BOTOX</u> n = 688	<u>Lume- lääke</u> n = 696	<u>p-arvo</u>
Päänsäryn esiintyvyys, päivää	-8,4	-6,6	p < 0,001
Keskivaikean/vaikean päänsäryn esiintyvyys, päivää	-7,7	-5,8	p < 0,001
Migreenin/todennäköisen migreenin esiintyvyys, päivää	-8,2	-6,2	p < 0,001
Potilaita (%), joiden päänsärkypäivien lukumäärä väheni 50 %	47 %	35 %	p < 0,001
Päänsäryn kumulatiivinen kokonaistuntimäärä päänsärkypäivinä	-120	-80	p < 0,001
Päänsärkykohtausten esiintyvyys	-5,2	-4,9	p = 0,009
Päänsäryn vaikutusta selvittävän testin (Headache Impact Test, HIT-6) kokonaispisteet	-4,8	-2,4	p < 0,001

Vaikka tutkimuksissa ei pystytty osoittamaan eroja alaryhmien välillä, hoidon teho vaikutti olevan heikompi miespotilaiden (n = 188) ja muiden kuin valkoihoisten (n = 137) tutkimuspotilaiden alaryhmissä verrattuna koko tutkimuspopulaatioon.

VIRTSARAKON SAIRAUDET

Aikuisten yliaktiivinen virtsarakko

Yliaktiivisen virtsarakon aiheuttamista inkontinenssioireista, äkillisestä ja tiheästä virtsaamisen tarpeesta kärsivillä potilailla suoritettiin kaksi kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua, satunnaistettua, vaiheen 3 kliinistä monikeskustutkimusta, jotka kestivät 24 viikkoa. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 1105 potilasta, jotka eivät olleet saaneet riittävää vastetta vähintään yhdellä antikolinergisellä lääkehoidolla (riittämätön vaste tai haittavaikutusten aiheuttama hoidon keskeytys). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 100 yksikköä Botox-valmistetta (n = 557) tai lumelääkettä (n = 548).

Molemmissa tutkimuksissa todettiin 12 viikon ensisijaisella päätehetkellä lähtökohtaan nähden merkittävä paraneminen Botox-ryhmässä (100 yksikköä), päivittäisten inkontinenssitapahtumien esiintymistiheydessä, lumelääkeryhmään verrattuna (lähtötaso oli Botox-ryhmässä 5,49 ja plaseboryhmässä 5,39) mukaan lukien kuivat potilaat. Hoitovastetta mittaavalla Treatment Benefit -mittarilla positiivisen hoitovasteen (yleistila erittäin paljon tai paljon parempi) raportoivien potilaiden määrä oli merkittävästi suurempi Botox-ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Päivittäiset virtsaamispakko- ja yövirtsaamistapahtumat ja virtsaamiskertojen lukumäärä vähenivät merkittävästi. Virtsaamispakon yhteydessä päästetty virtsamäärä oli myös suurempi. Viikosta 2 eteenpäin havaittiin merkittävä parannus kaikissa yliaktiiviseen virtsarakkoon liittyvissä oireissa.

Terveyteen liittyvä elämänlaatu parani merkittävästi Botox-ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään mitattuna Incontinence Quality of Life (I-QOL) -kyselyllä (mukaan lukien välttelevä ja rajoitettu käyttäytyminen, psykososiaalinen vaikutus ja sosiaalinen häpeä) sekä King's Health Questionnaire (KHQ) -kyselyllä (mukaan lukien inkontinenssin aiheuttama vaikutus, roolien rajoittuvuus, sosiaalinen rajoittuneisuus, fyysinen rajoittuneisuus, henkilökohtaiset suhteet, emootiot, uni/energia ja vakavuuden/selviytymiskeinojen arviointi).

Botox-hoidon tehokkuus ei eronnut merkittävästi ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden kohdalla verrattuna alle 65-vuotiaisiin.

Keskeisten tutkimusten yhdistetyt tulokset on esitetty alla:

Ensisijaiset ja toissijaiset pääte tapahtumat lähtötasolla sekä muutos lähtötasolta yhdistetyissä keskeisissä tutkimuksissa:

	BOTOX 100 yksikköä (N = 557)	Lumelääke (N = 548)	p-arvo
Virtsainkontinenssiepisodioiden päivittäinen määrä*			
Keskimäärin lähtötasolla	5,49	5,39	
Keskim. muutos 2 viikon kohdalla	-2,85	-1,21	< 0,001
Keskim. muutos 6 viikon kohdalla	-3,11	-1,22	< 0,001
Keskim. muutos 12 viikon kohdalla^a	-2,80	-0,95	< 0,001
Positiivisen hoitovasteen saaneiden osuus mitattuna Treatment Benefit -mittarilla (%)			
Viikko 2	64,4	34,7	< 0,001
Viikko 6	68,1	32,8	< 0,001
Viikko 12^a	61,8	28,0	< 0,001
Päivittäisten pakkovirtsaamistapahtumien määrä			
Keskimäärin lähtötasolla	11,99	11,48	
Keskim. muutos 2 viikon kohdalla	-1,53	-0,78	< 0,001

Keskim. muutos 6 viikon kohdalla	-2,18	-0,97	< 0,001
Keskim. muutos 12^b viikon kohdalla	-2,35	-0,87	< 0,001
Päivittäisten äkillisten tapahtumien määrä			
Keskimäärin lähtötasolla	8,82	8,31	
Keskim. muutos 2 viikon kohdalla	-2,89	-1,35	< 0,001
Keskim. muutos 6 viikon kohdalla	-3,56	-1,40	< 0,001
Keskim. muutos 12^b viikon kohdalla	-3,30	-1,23	< 0,001
Incontinence Quality of Life -kokonaispisteitys			
Keskimäärin lähtötasolla	34,1	34,7	
Keskim. muutos 12^{bc} viikon kohdalla	+22,5	+6,6	< 0,001
King's Health Questionnaire: rooliosan rajoittuneisuus			
Keskimäärin lähtötasolla	65,4	61,2	
Keskim. muutos 12^{bc} viikon kohdalla	-25,4	-3,7	< 0,001
King's Health Questionnaire: sosiaalinen rajoittuneisuus			
Keskimäärin lähtötasolla	44,8	42,4	
Keskim. muutos 12^{bc} viikon kohdalla	-16,8	-2,5	< 0,001

*Kuivien (ei inkontinenssia) potilaiden osuus viikon 12 loppuun mennessä oli 27,1 % 100 yksikön Botox-ryhmässä ja 8,4 % lumelääkeryhmässä. Niiden potilaiden osuudet, joiden inkontinenssiepisodit vähenivät vähintään 75 %:lla ja 50 %:lla lähtötasosta, olivat 46,0 % ja 60,5 % Botox-ryhmässä ja vastaavasti 17,7 % ja 31,0 % lumelääkeryhmässä.

^a Ensijainen päätetapahtuma

^b Toissijaiset päätetapahtumat

^c I-QOL-pisteiden etukäteen määritetty vähimmäistärkeisarvo oli +10 pistettä ja KHQ-asteikolla -5 pistettä.

Vasteen mediaani kesto, joka perustui potilaiden uudelleenhoitopyyntöihin, oli 166 päivää (noin 24 viikkoa) Botox-valmistetta saavilla. Vasteen mediaanikesto, joka perustui potilaiden uudelleenhoitopyyntöihin, oli 212 päivää (~ 30 viikkoa) potilailla, jotka jatkoivat tutkimuksen avoimessa vaiheessa ja saivat hoidoksi vain Botox 100 yksikköä (N = 438).

Vaikka kahdessa faasi 3:n kliinisessä tutkimuksessa oli vain rajallinen määrä alle 40-vuotiaita (n = 88, 8,0 %), ei-alkoihoisia (n = 101, 9,1 %) ja miehiä (n = 135, 12,2 %), näistä alaryhmistä saatu tieto viittaa siihen, että hoidosta on hyötyä. Miehillä virtsaretentio, jäännösvirtsan määrä ja tiheävirtsaus olivat yleisempiä haittavaikutuksia kuin naisilla. Tulokset ensijaisista päätetapahtumista miehillä on esitetty alla.

Te hoa mittaavat päätetapahtumat lähtötasolla ja muutos lähtötasolta miehillä (yhdistetty keskeisistä tutkimuksista):

	BOTOX 100 U (N = 61)	Plasebo (N = 74)	p-arvo
Virtsainkontinenssiepisodeiden päivittäinen määrä			
Keskimäärin lähtötasolla	5,61	4,33	
Keskimuutos 12 viikon kohdalla	-1,86	-1,23	0,612
Hoidosta hyötynneiden osuus (Treatment Benefit Scale (%))			
Viikko 12	40,7	25,4	0,060

Yhteensä 839 potilasta arvioitiin avoimessa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa (n = 758 naista, n = 81 miestä). Uudelleenhoidossa potilaiden vasteet olivat yhdenmukaisia kaikkien tehoa koskevien päätetapahtumien osalta. Alaryhmässä, jossa oli 345 kolmannen hoitosyklin viikolle 12 jatkanutta potilasta (n = 316 naista, n = 29 miestä), päivittäisten inkontinenssikertojen määrä väheni -3,07, -3,49 ja -3,49 viikolla 12 ensimmäisen, toisen ja kolmannen Botox 100 U hoitokerran jälkeen. Vastaavasti hyvän hoitotuloksen saavuttaneiden potilaiden osuus (Treatment Benefit Scale) oli 63,6 %, 76,9 %, ja 77,3 %.

Pivotaalitutkimuksissa 615 potilaasta, joiden näytteet analysoitiin, ei yksikään kehittänyt neutraloivia vasta-aineita. Pivotaalitutkimusten vaiheen 3 ja avoimen jatkotutkimuksen aikana analysoiduista potilaista kenellekään (0/954 eli 0,0 %) ei kehittynyt neutraloivia vasta-aineita käytettäessä annosta 100 yksikköä, kun taas vasta-aineita kehittyi kolmelle potilaalle niistä 260:stä (1,2 %), jotka saivat vähintään yhden 150 yksikön annoksen. Yhdellä näistä kolmesta potilaasta hoidon hyöty pysyi ennallaan. Verrattuna kaikkiin Botox-valmisteella hoidettuihin, niillä potilailla, joille kehittyi neutraloivia vasta-aineita, oli yleensä lyhyempi vasteen kesto ja vastaavasti he saivat hoitoja muita useammin (ks. kohta 4.4).

Pediatrien potilaiden yliaktiivinen virtsarakko

Rajallisia tehoon liittyviä tietoja on saatavilla yhdestä kaksoissokkoutetusta, rinnakkaisryhmillä tehdystä, satunnaistetusta kliinisestä monikeskustutkimuksesta (191622-137), johon osallistuneilla 12–17-vuotiailla potilailla oli yliaktiivisen virtsarakon aiheuttamia inkontinenssioireita. Tutkimukseen otettiin yhteensä 55 potilasta (aiotuista 108:sta), jotka eivät olleet saaneet riittävää vastetta yhdellä antikolinergisellä lääkkeellä tai jotka eivät sietäneet tällaista hoitoa. Näin ollen otoskoko ei ollut riittävä tehon varmistamiseen tässä potilasryhmässä. Potilaat satunnaistettiin saamaan 25 yksikköä, 50 yksikköä tai 100 yksikköä ylittämättä kuitenkaan annosta 6 yksikköä/kg: Botox 25 yksikköä N = 18, Botox 50 yksikköä N = 17 ja Botox 100 yksikköä N = 20. Valmiste annettiin potilaille paikallisen käytännön mukaan anestesiassa. Kaikille potilaille annettiin yleisanestesia tai kohtalainen sedaatio.

Ensisijaiset ja toissijaiset päätetapahtumat lähtötasolla sekä muutos lähtötasolta kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa:

	BOTOX 100 yksikköä (N = 20)	BOTOX 50 yksikköä (N = 17)	BOTOX 25 yksikköä (N = 18)	p-arvo	p-arvo
				BOTOX 100 vs. 25 yksikköä	BOTOX 50 vs. 25 yksikköä

Päiväkaisten virtsainkontinenssiepisodienn päivittäinen määrä^a Keskimäärin lähtötasolla Keskim. muutos* 12 viikon kohdalla** (95 %:n luottamusväli)	3,6 -2,3 (-3,8; -0,9)	3,5 -1,0 (-2,6; 0,7)	5,3 -1,4 (-3,0; 0,2)	0,3802	0,7330
Niiden potilaiden prosenttiosuus, joiden päiväkaisten virtsainkontinenssiepisodienn päivittäinen määrä pieneni vähintään 50 %:lla lähtötasosta^b(%) Viikko 12 ^c (95 %:n luottamusväli)	80,0 (56,3; 94,3)	47,1 (23,0; 72,2)	50,0 (26,0; 74,0)	0,0472	0,9924
Positiivinen hoitovaste ("paljon parempi tai parempi")^b(%) Viikko 12 ^c (95 %:n luottamusväli)	68,4 (43,5; 87,4)	70,6 (44,0; 89,7)	52,9 (27,8; 77,0)	0,6092	0,4824
Päivittäisten päiväkaisten pakkovirtsautustapahtumien määrä^b Keskimäärin lähtötasolla Keskim. muutos* 12 viikon kohdalla** (95 %:n luottamusväli)	8,1 -1,0 (-3,0; 1,0)	8,5 0,3 (-1,7; 2,4)	11,2 -1,8 (-3,9; 0,2)	0,5743	0,1451
Päivittäisten päiväkaisten äkillisten tapahtumien määrä^b Keskimäärin lähtötasolla Keskim. muutos*	4,4 -2,2 (-4,1; -0,3)	5,4 -1,8 (-3,8; 0,2)	7,5 -1,9 (-3,9; 0,2)	0,8206	0,9604

12 viikon kohdalla** (95 %:n luottamusväli)					
--	--	--	--	--	--

*Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötasosta, hoitotulo, 95 %:n luottamusväli sekä p-arvo perustuvat kovarianssianalyysimalliin (ANCOVA), jossa lähtötason arvo on kovariaatti ja hoitoryhmä on tekijä. Viimeisiä havaintoarvoja (LOCF) käytettiin ensisijaisen tehomuuttujan analysoinnissa.

** Ensisijainen aikapiste

^a Ensisijainen muuttuja.

^b Toissijainen muuttuja.

^c P-arvot saatiin Cochran-Mantel-Haenselin testillä, jossa stratifiointi tehtiin lähtötason päiväaikaisten pakkoinkontinenssiepisodien (≤ 6 tai > 6) mukaan. Eksakti (Clopper-Pearson) 95 %:n luottamusväli määritettiin binomijakaumaa käyttämällä.

Niistä 55 pediatrisesta potilaasta, joilla oli lähtötasolla negatiivinen tulos sitovista vasta-aineista tai neutraloivista vasta-aineista ja joilla oli lähtötason jälkeen vähintään yksi arvioitavissa ollut arvo yhdestä satunnaistetusta kaksoissokkoutetusta tutkimuksesta, kenellekään ei kehittynyt neutraloivia vasta-aineita Botox-valmisteen saamisen jälkeen annoksella 25–100 yksikköä.

Aikuisten neurogeenisestä rakkolihasen yliaktiivisuudesta johtuva virtsainkontinenssi

Pivotaaliset vaiheen 3 kliiniset tutkimukset

Neurogeenisestä rakkolihasen yliaktiivisuudesta johtuvaa virtsainkontinenssia potevilla potilailla, jotka joko virtsasivat spontaanisti tai käyttivät katetrontia, tehtiin kaksi kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua, satunnaistettua, vaiheen 3 kliinistä monikeskustutkimusta. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 691 selkäydinvamma- tai MS-potilasta, jotka eivät olleet saaneet riittävää vastetta vähintään yhdellä antikolinergilla. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 200 yksikköä Botox-valmistetta ($n = 227$), 300 yksikköä Botox-valmistetta ($n = 223$) tai lumelääkettä ($n = 241$).

Molemmassa vaiheen 3 tutkimuksissa Botox-valmisteella (200 ja 300 yksikköä) todettiin ensisijaisena tehoajankohtana 6 viikon kohdalla lumelääkkeeseen nähden merkittävää paranemista ensisijaisessa tehomuuttujassa eli inkontinenssiepisodien viikoittaisen määrän muutoksessa lähtötasolta, täysin inkontinenssittomien potilaiden osuus mukaan lukien. Urodynaamisissa parametreissa, jotka olivat maksimaalisen kystometriakapasiteetin suurentuminen ja ensimmäisen tahattoman rakkolihasen supistuksen aikainen lihaksen enimmäispaine, todettiin merkittävää paranemista. Lumelääkkeeseen nähden merkittävää paranemista todettiin myös potilaiden omaan arvioon perustuvissa inkontinenssi-spesifisen terveydellisen elämänlaadun pisteissä, jotka mitattiin I-QOL -kyselyn avulla (kysely kattoi välttävän/rajoittavan käytöksen, psykososiaaliset vaikutukset ja sosiaalisen kiusallisuuden). Hoitotulos 300 yksikön Botox-valmisteella ei ollut parempi kuin 200 yksikön Botox-valmisteella, ja 200 yksikön Botox-valmisteella todettiin olevan suotuisampi turvallisuusprofiili.

Keskeisten tutkimusten yhdistetyt tulokset on esitetty alla:

Ensisijaiset ja toissijaiset pääte tapahtumat lähtötasolla sekä muutos lähtötasolta yhdistetyissä keskeisissä tutkimuksissa:

	Botox 200 yksik. (n = 227)	Lumelääke (n = 241)	p-arvot
Virtsainkontinenssiepisodien viikoittainen määrä*			
Keskimäärin lähtötasolla	32,4	31,5	
Keskim. muutos 2 viikon kohdalla	-17,7	-9,0	p < 0,001
Keskim. muutos 6 viikon kohdalla^a	-21,3	-10,5	p < 0,001
Keskim. muutos 12 viikon kohdalla	-20,6	-9,9	p < 0,001
Maksim. kystometriakapasiteetti (ml)			
Keskimäärin lähtötasolla	250,2	253,5	
Keskim. muutos 6 viikon kohdalla^b	+153,6	+11,9	p < 0,001
1. tahattoman rakkoliuksen supistuksen aikainen lihaksen enimmäispaine (cmH₂O)			
Keskimäärin lähtötasolla	51,5	47,3	
Keskim. muutos 6 viikon kohdalla^b	-32,4	+1,1	p < 0,001
I-QOL-kyselyn yhteispisteet^{c,d}			
Keskimäärin lähtötasolla	35,37	35,32	
Keskim. muutos 6 viikon kohdalla^b	+25,89	+11,15	p < 0,001
Keskim. muutos 12 viikon kohdalla	+28,89	+8,86	p < 0,001

* *Inkontinenssittomien potilaiden osuudet viikon 6 loppuun mennessä olivat 37 % 200 yksikön Botox-valmisteella ja 9 % lumelääkkeellä. Niiden potilaiden osuudet, joiden inkontinenssiepisodit vähenivät vähintään 75 %:lla lähtötasosta, olivat vastaavasti 63 % ja 24 %, ja niiden potilaiden, joiden inkontinenssiepisodit vähenivät vähintään 50 %:lla lähtötasosta, 76 % ja 39 %.*

^a *Ensisijainen päätetapahtuma*

^b *Toissijaiset päätetapahtumat*

^c *I-QOL-yhteispisteiden vaihtelualue asteikolla 0 (eniten ongelmia) – 100 (ei yhtään ongelmia).*

^d *Keskeisissä tutkimuksissa etukäteen määritetty pienin merkittävä ero (MID) I-QOL-yhteispisteille oli 8 pistettä, mikä perustuu 4–11 pisteen MID-arvioihin, joita on raportoitu potilailla, joilla on neurogeenista rakkoliuksen yliaktiivisuutta.*

Vasteen mediaanikesto, joka perustui potilaiden uudelleenhoitopyyntöihin, oli kahdessa keskeisessä tutkimuksessa 256–295 päivää (36–42 viikkoa) 200 yksikön Botox-valmistetta saavilla ja 92 päivää (13 viikkoa) lumelääkettä saavilla. Vasteen mediaanikesto, joka perustui potilaiden uudelleenhoitopyyntöihin, oli potilailla, jotka jatkoivat tutkimuksen avoimessa vaiheessa ja saivat hoidoksi vain Botox 200 yksikköä (N = 174), 253 päivää (~ 36 viikkoa).

Uudelleenhoitossa potilaiden vasteet olivat yhdenmukaisia kaikkien tehoa koskevien päätetapahtumien osalta.

Kellään keskeisten tutkimusten 475 potilaasta, jolla oli neurogeeninen yliaktiivinen rakkolihas ja jolta otettiin näytteet analysoitavaksi, ei kehittynyt neutralisoivia vasta-aineita.

Lääkkeen kehitysohjelman aikana (mukaan lukien avoin jatkotutkimus) analysoiduista potilaista neutraloivia vasta-aineita kehittyi kolmelle 300 potilaasta (1,0 %) käytettäessä vain annoksia Botox 200 yksikköä, ja viidelle potilaalle niistä 258:sta (1,9 %), jotka saivat vähintään yhden 300 yksikön annoksen. Neljällä näistä kahdeksasta potilaasta hoidon hyöty pysyi ennallaan. Kaikkiin Botox-valmisteella hoidettuihin verrattuna niillä potilailla, joille kehittyi neutraloivia vasta-aineita, oli yleensä lyhyempi vasteen kesto ja vastaavasti he saivat hoitoja muita useammin (ks. kohta 4.4).

Myyntiluvan hyväksymisen jälkeen suoritettu tutkimus

Lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä tutkimuksessa oli multipeliskleroosia (MS) sairastavia potilaita, joilla oli neurogeenisestä rakkolihasen yliaktiivisuudesta johtuvaa virtsankarkailua, jota ei saatu tyydyttävästi hoidetuksi vähintään yhdellä antikolinergilla, ja jotka eivät katroineet lähtötilanteessa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 100 yksikköä Botox-valmistetta (n = 66) tai lumelääkettä (n = 78).

Ensisijaisessa päätetapahtumassa, päivittäisten inkontinenssiepisodioiden määrän muutoksessa lähtötilanteesta, havaittiin lähtötasolta mitattuna Botox (100 yksikköä) hoidetuilla merkitsevää paranemista lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisena tehoajankohtana viikolla 6, mukaan lukien kuivien potilaiden prosentuaalinen osuus. Merkitsevää paranemista havaittiin myös urodynaamisissa parametreissa sekä inkontinenssin vaikutusta elämänlaatuun mittaavan kaavakkeen (Incontinence Quality of Life questionnaire, I-QOL) tuloksissa, mukaan lukien inkontinenssin käyttäytymistä rajoittava vaikutus, psykososiaalinen vaikutus ja kiusalliset sosiaaliset tilanteet.

Myyntiluvan hyväksymisen jälkeen suoritettujen tutkimusten tulokset ovat seuraavat:

Ensisijaiset ja toissijaiset pääte tapahtumat lähtötasolla ja muutos lähtötasosta myyntiluvan saamisen jälkeen Botox 100 yksikköä -valmisteella tehdyssä tutkimuksessa MS-potilailla, jotka eivät katroineet lähtötasolla:

	Botox 100 yksikköä (N=66)	Lumelääke (N=78)	p-arvot
Virtsainkontinenssiepisodioiden päivittäinen määrä *			
Keskimäärin lähtötasolla	4,2	4,3	
Keskim. muutos 2 viikon kohdalla	-2,9	-1,2	p < 0,001
Keskim. muutos 6 viikon kohdalla^a	-3,3	-1,1	p < 0,001
Keskim. muutos 12 viikon kohdalla	-2,8	-1,1	p < 0,001
Maksim. kystometriakapasiteetti (ml)			
Keskimäärin lähtötasolla	246,4	245,7	
Keskim. muutos 6 viikon kohdalla^b	+127,2	-1,8	p < 0,001
Ensimmäisen tahattoman rakkolihasen supistuksen aikainen lihaksen enimmäispaine (cmH₂O)			
Keskimäärin lähtötasolla	35,9	36,1	
Keskim. muutos 6 viikon kohdalla^b	-19,6	+3,7	p = 0,007
I-QOL-kyselyn yhteispisteet^{c,d}			
Keskimäärin lähtötasolla	32,4	34,2	
Keskim. muutos 6 viikon kohdalla^b	+40,4	+9,9	p < 0,001
Keskim. muutos 12 viikon kohdalla	+38,8	+7,6	p < 0,001

* Kuivien potilaiden prosentuaalinen osuus (ei inkontinenssia) viikon 6 loppuun mennessä oli 53,0 % (Botox 100 yksikköä -ryhmässä) ja 10,3 % (lumelääke)

^a Ensisijainen päätetapahtuma

^b Toissijainen päätetapahtuma

^c I-QOL -yhteispisteiden vaihteluarvo on asteikolla 0 (eniten ongelmia) - 100 (ei yhtään ongelmia)

^d Ennen tutkimuksen alkua määritelty pienin tärkeä ero (minimally important difference, MID)

I-QOL -yhteispisteille oli 11 pistettä, perustuen neurogeenisestä rakkolihasen yliaktiivisuudesta

kärsivien potilaiden ilmoittamiin 4-11 pisteen MID-arvioihin.

Vasteen mediaanikesto, joka perustui potilaiden uudelleenhoitopyyntöihin, oli tässä tutkimuksessa 362 päivää (~ 52 viikkoa) Botox 100 yksikköä -valmisteella hoidetuilla verrattuna 88 päivään (~ 13 viikkoa) lumelääkkeellä hoidetuilla.

Pediatristen potilaiden neurogeeninen rakkolihaksen yliaktiivisuus

Neurologiseen sairauteen liittyvästä rakkolihaksen yliaktiivisuudesta johtuvaa virtsainkontinenssia potevilla iältään 5–17-vuotiailla potilailla, joilla oli käytössä puhdas toistokatetrointi, tehtiin yksi kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu, satunnaistettu kliininen monikeskustutkimus (191622-120). Mukana oli yhteensä 113 potilasta (joista 99:llä oli selkäytimen dysrafismi, kuten selkärankahalkio, 13:sta selkäydinvaurio ja 1:llä selkäytimen poikittaistulehdus), jotka eivät olleet saaneet riittävästi vastetta yhdellä antikolinergilla tai jotka eivät sietäneet tällaista hoitoa. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan 50 yksikköä, 100 yksikköä tai 200 yksikköä ylittämättä kuitenkin annosta 6 yksikköä/kg. Potilaat, jotka saivat satunnaistettua annosta pienemmän annoksen, koska enimmäisannos oli 6 yksikköä/kg, sijoitettiin analyysia varten tarkoitettuun lähimpään annosryhmään; Botox 50 yksikköä N = 38, Botox 100 yksikköä N = 45 ja Botox 200 yksikköä N = 30. Valmiste annettiin potilaille iän ja paikallisen käytännön mukaan anestesiassa. Sadalleyhdeksälle potilaalle (97,3 %) annettiin yleisanestesia tai kohtalainen sedaatio (tarvittiin < 12-vuotiaille potilaille), ja kolme potilasta (2,7 %) sai paikallispuudutuksen (sallittu vain ≥ 12-vuotiaille potilaille).

Virtsainkontinenssiepisodien päivittäinen päiväaikainen tiheys, virtsatilavuus aamun ensimmäisellä katetrointikerralla ja rakkolihaksen maksimipaine varastoitusvaiheessa (cmH₂O) kaksoissokkoutetun, rinnakkaisryhmillä toteutetun kliinisen tutkimuksen lähtötilanteessa sekä muutos lähtötilanteesta

	Botox 200 yksik. (N = 30)	Botox 100 yksik. (N = 45)	Botox 50 yksik. (N = 38)	p-arvo*	p-arvo*
				Botox 200 vs. 50 yksik.	Botox 100 vs. 50 yksik.
Virtsainkontinenssiepisodien päivittäinen päiväaikainen tiheys^a					
Keskimäärin lähtötasolla (keskihajonta)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Keskim. muutos* 2 viikon kohdalla	-1,1	-1,0	-1,2		
Keskim. muutos* 6 viikon kohdalla** (95 %:n luottamusväli)	-1,3 (-1,8; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	0,9123	0,9949
Keskim. muutos* 12 viikon kohdalla	-0,9	-1,4	-1,2		
Virtsatilavuus aamun ensimmäisellä katetrointikerralla (ml)^b					

Keskimäärin lähtötasolla (keskihajonta)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Keskim. muutos* 2 viikon kohdalla	63,2	29,4	31,6		
Keskim. muutos* 6 viikon kohdalla** (95 %:n luottamusväli)	87,5 (52,1; 122,8)	34,9 (7,9; 61,9)	21,9 (-7,2; 51,1)	0,0055	0,5117
Keskim. muutos* 12 viikon kohdalla	45,2	55,8	12,9		
Rakkolihasen maksimipaine varastoitusvaiheessa (cmH₂O)^b					
Keskimäärin lähtötasolla (keskihajonta)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Keskim. muutos* 6 viikon kohdalla** (95 %:n luottamusväli)	-27,3 (-36,4; -18,2)	-20,1 (-27,3; -12,8)	-12,9 (-20,4; -5,3)	0,0157	0,1737

*Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos ja 95 %:n luottamusväli sekä p-arvot perustuvat kovarianssianalyysimalliin (ANCOVA), jossa lähtötason arvo on kovariaatti ja hoitoryhmä, ikä (< 12 vuotta tai ≥ 12 vuotta), päiväaikaisten virtsainkontinenssiepisodien lähtötaso (≤ 6 tai > 6) ja antikolinergihoito (kyllä/ei) lähtötasolla ovat tekijöitä (*factors*).

** *Ensisijainen aikapiste*

^a *Ensisijainen päätetapahtuma*

^b *Toissijainen päätetapahtuma*

Vasteen mediaanikesto, joka perustui potilaiden uudelleenhoitopyyntöihin, oli tässä tutkimuksessa 214,0 päivää (31 viikkoa) Botox 50 yksikköä -valmisteella hoidetuilla, 169,0 päivää (24 viikkoa) Botox 100 yksikköä -valmisteella hoidetuilla ja 207 päivää (30 viikkoa) Botox 200 yksikköä -valmisteella hoidetuilla.

Niistä 99 pediatrisesta potilaasta, joilla oli lähtötasolla negatiivinen tulos sitovista vasta-aineista tai neutraloivista vasta-aineista ja joista oli lähtötason jälkeen vähintään yksi arvioitavissa ollut arvo yhdestä satunnaistetusta kaksoissokkoutetusta tutkimuksesta ja yhdestä kaksoissokkoutetusta jatkotutkimuksesta, kenellekään ei kehittynyt neutraloivia vasta-aineita saatuaan annoksen 50–200 yksikköä Botox-valmistetta.

IHON JA IHON APUELINTEN SAIRAUDET

Kainaloiden primaarinen hyperhidroosi

Kaksoissokko- ja monikeskusperiaatteella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin potilaita, jotka kärsivät jatkuvasta molemminpuolisesta kainaloiden primaarista hyperhidroosista, joka määriteltiin seuraavasti: kummankin kainalon lähtötason spontaani gravimetrisesti mitattu hieneritys vähintään 50 mg, 5 minuutin aikana levossa huoneenlämmössä. Yhteensä satunnaistettiin 320 potilasta saamaan joko 50 yksikköä Botox-valmistetta (n = 242) tai lumelääkettä (n = 78). Hoitoon reagoineina pidettiin niitä, joiden kainaloiden hieneritys oli vähentynyt lähtötasosta vähintään 50 %. Päävastemuuttujaksi valittiin 4. viikko injektion jälkeen, jolloin hoidon vaste Botox-ryhmässä oli 93,8 % ja lumelääkeryhmässä 35,9 % (p < 0,001). Hoitoon reagoivien määrä jatkui huomattavasti suurempana

Botox-valmistetta saaneiden ryhmässä kuin plaseboryhmässä ($p < 0,001$) kaikissa hoidon jälkeisissä, tietyin aikaväleihin tehdyissä mittauksissa, joita tehtiin 16 viikon ajan.

Avoimeen seurantatutkimukseen valittiin 207 tutkimukseen soveltuvaa potilasta, joille annettiin enintään 3 Botox-hoitokertaa. Yhteensä 174 potilasta pysyi mukana kummankin tutkimuksen kokonaisajan, eli 16 kuukautta (4 kuukauden kaksoissokkoutettu aika ja 12 kuukauden avoin jatko-osa). Kliininen vaste 16. viikolla ensimmäisen ($n = 287$), toisen ($n = 123$) ja kolmannen ($n = 30$) hoitokerran jälkeen oli vastaavasti 85,0 %, 86,2 % ja 80 %. Kerta-annostutkimuksen ja avoimen jatkotutkimuksen tulosten mukaan vaikutuksen keskimääräinen kesto ensimmäisen hoitokerran jälkeen oli 7,5 kuukautta, mutta 27,5 %:lla potilaista vaikutus kesti yhden vuoden tai sitä kauemmin.

Kliinisiä tutkimustuloksia Botox-valmisteen käytöstä kainaloiden primaarin hyperhidroosin hoitoon 12–18-vuotiailla lapsilla on vain vähän. USA:ssa on tehty yksi kontrolloimaton, vuoden pituinen turvallisuustutkimus toistuvilla annoksilla kainaloiden vaikeasta primaarista hyperhidroosista kärsivillä 12–17-vuotiailla lapsipotilailla ($n = 144$). Suurin osa potilaista oli naispuolisia (86,1 %) ja valkoihoisia (82,6 %). Annos oli 50 yksikköä per kainalo eli yhden potilaan kokonaisannos oli 100 yksikköä/hoitokerta. Annoksen määrittämistä koskevia tutkimuksia nuorilla ei kuitenkaan ole tehty, joten annossuosituksia ei voida antaa. Botox-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tässä ikäryhmässä ei ole täysin osoitettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Rotilla tehdyt jakautumistutkimukset ovat osoittaneet ^{125}I -botuliini neurotoksiini A -kompleksin leviävän injektion jälkeen hitaasti kaksoiskantalihakseen, mitä seuraa nopea systeeminen metabolia ja erittyminen virtsaan. Lihaksessa olevan radioaktiivisella aineella merkityn materiaalin määrä väheni siten, että puoliintumisaika oli noin 10 tuntia. Injektiokohdassa radioaktiivisuus sitoutui suuriin proteiinimolekyyleihin ja plasmassa pieniin molekyyleihin, mikä viittaa siihen, että substraatin systeeminen metabolia on nopeaa. Kun injektion annosta oli kulunut 24 tuntia, 60 % radioaktiivisuudesta oli erittynyt virtsaan. Toksiini hajoaa todennäköisesti proteaasien vaikutuksesta, ja molekyylikomponentit käsitellään normaalien metaboliareittien kautta.

Valmisteen luonteen vuoksi tavanomaisia imeytymis-, jakautumis-, biotransformaatio- ja eliminaatiotutkimuksia vaikuttavalla aineella ei ole tehty.

Ominaisuudet potilaassa

Terapeuttisten Botox-annosten uskotaan jakautuvan elimistöön vain vähäisessä määrin. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa on käytetty yksittäiskuituelektromyografiamenetelmiä, on havaittu elektrofysiologisen hermo-lihastoiminnan lisääntymistä injeksiokohdasta etäällä olevissa lihaksissa. Toiminnan lisääntymiseen ei ole liittynyt kliinisiä merkkejä eikä oireita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistutkimukset

Kun tiineille hiirille, rotille ja kaneille annettiin Botox-injektioita lihakseen organogeneesin aikana, NOAEL-arvot (taso, jolla ei havaittu haittavaikutuksia eli "No Observed Adverse Effect Level") olivat 4, 1 ja 0,125 yksikköä/kg. Suuremmat annokset aiheuttivat sikiön painon pienenemistä ja/tai viivästynyttä luutumista. Kaneilla havaittiin lisäksi keskenmenoja.

Hedelmällisyys ja lisääntyminen

Lisääntymisen kannalta vaikutukseton (NOEL) Botox-annos lihakseen oli urosrotille 4 yksikköä/kg ja naarasrotille 8 yksikköä/kg. Suurempiin annoksiin liittyi annosriippuvaista hedelmällisyyden heikkenemistä. Jos hedelmöityminen tapahtui, hoidettujen urosrottien siittämien tai hoidettujen naarasrottien hedelmöityneiden alkioiden lukumäärään tai elinkykyyn ei kohdistunut haittavaikutuksia.

Muut tutkimukset

Lisääntymistoksikologisten tutkimusten lisäksi Botox-valmisteella on tehty seuraaviin seikkoihin liittyviä prekliinisiä turvallisuustutkimuksia: akuutti toksisuus, toistuvien injektioiden aiheuttama toksisuus, paikallinen siedettävyyden, mutageenisuus, antigeenisuus ja yhteensopivuus ihmisen veren kanssa. Näissä tutkimuksissa ei ole todettu vaaraa ihmiselle käytettäessä kliinisesti asianmukaista annostusta.

Tutkimuksessa, jossa nuorille rotille annettiin lihakseen Botox-injektio (annos 8, 16 tai 24 yksikköä/kg) joka toinen viikko kolmen kuukauden ajan syntymän jälkeisestä päivästä 21 alkaen, havaittiin muutoksia luiden koossa/geometriassa, johon liittyi luun tiheyden ja luumassan vähenemistä raajan käyttämättömyyden seurauksena, lihassupistusten puuttumista ja kehon painon lisääntymisen hidastumista. Nämä muutokset olivat lievempiä pienimmällä käytetyllä annoksella ja kaikilla annostasoilla havaittiin merkkejä muutosten palautuvuudesta. Nuorilla eläimillä haittavaikutusten kannalta vaikutukseton annostaso (8 yksikköä/kg) on samankaltainen kuin aikuisten enimmäisannos (400 yksikköä) ja pienempi kuin pediatrinen enimmäisannos (340 yksikköä) kehon painoon (kg) suhteutettuna.

Rotilla ei todettu systeemistä toksisuutta yhden rakkolihakseen annetun < 50 yksikön/kg injektion jälkeen. Vahinkoinjektion simuloimiseksi apinoille annettiin yksi Botox-annos eturauhasen virtsaputkeen ja peräsuolen proksimaaliseen osaan tai rakkularauhaseen ja virtsarakon seinämään (~ 7 yksikköä/kg) tai kohtuun (~ 3 yksikköä/kg). Injektiot eivät aiheuttaneet kliinisiä haittavaikutuksia. Yhdeksän kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa rakkolihakseen annettiin toistuvia annoksia (4 injektiota), havaittiin ptoosia 24 yksikön/kg annoksilla sekä kuolleisuutta \geq 24 yksikön/kg annoksilla. Eläimillä, joiden annos oli \geq 24 yksikköä/kg, havaittiin myös luustolihaslihassyiden degeneraatiota/regeneraatiota. Näiden myopaattisten muutosten arvioitiin olevan systeemisestä altistuksesta johtuvia sekundaarisia vaikutuksia. Lihassyiden degeneraatiota todettiin myös yhdellä eläimellä, jonka annos oli 12 yksikköä/kg. Kyseisen eläimen leesio oli vakavuusasteeltaan minimaalinen, eikä sen uskottu liittyvän kliinisiin oireisiin. Mahdollista yhteyttä Botox-hoitoon ei pystytty selvittämään varmuudella. Annos 12 yksikköä/kg vastaa kolme kertaa suurempaa Botox-valmisteelle altistusta kuin neurogeenisestä rakkolihaksen yliaktiivisuudesta johtuvan virtsainkontinenssin hoitoon suositellun 200 yksikön kliinisen annoksen aiheuttama altistus (50 kg:n painoinen potilas).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini
Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Tehoa mittaavat tutkimukset ovat osoittaneet, että valmistetta voidaan säilyttää käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen enintään 5 vuorokautta 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, paitsi jos valmistaminen/laimentaminen (jne) on tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C) tai säilytä pakastettuna (-5 °C – -20 °C).

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Väritön lasinen injektiopullo (tyyppi I), jossa on klooributyylimuovipulppu ja alumiininen turvasuljin. Injektiopullon nimellistilavuus on joko 5 ml (50 Allergan-yksikköä) tai 10 ml (100 ja 200 Allergan-yksikköä).

Yksi pakkaus sisältää 1, 2, 3, 6 tai 10 injektiopulloa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Kuiva-aineen luottaminen ja ruiskun valmistelu on hyvä tehdä muovitetun paperipyyhkeiden päällä mahdollisten roiskeiden varalta.

Botox-valmisteen saa laimentaa vain steriiliin säilöntäaineettomaan tavalliseen keittosuolaliuokseen (0,9 % natriumkloridi-injektioneste). Ruiskuun vedetään asianmukainen määrä liuotinta. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet valmisteen laimentamiseen.

Jos injektion annossa käytetään toimenpiteen osana erikokoisia Botox-injektiopulloja, oikean liuotinmäärän käytössä on oltava huolellinen saatettaessa käyttövalmiiksi tietty yksikkömäärä 0,1 ml:aa kohden. Käytettävä liuotinmäärä on erilainen, kun käytetään 50 Allergan-yksikköä, 100 Allergan-yksikköä tai 200 Allergan-yksikköä sisältävää Botox-valmistetta. Jokainen ruisku on merkittävä vastaavasti.

Koska Botox denaturoituu kuplimalla tai voimakkaan ravistamisen vuoksi, liuotin on ruiskutettava injektiopulloon varovasti. Injektiopullo on hävitettävä, jos pullossa oleva alipaine ei vedä liuotinta pulloon. Käyttövalmis Botox on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, joka ei sisällä hiukkasia. Ennen käyttöä on varmistettava silmämääräisesti, että valmis liuos on kirkasta ja että siinä ei ole hiukkasia. Käyttövalmista Botox-valmistetta voidaan säilyttää injektiopullossa jääkaapissa (2–8 °C) korkeintaan 24 tuntia. Valmiiksi saattamisen päivämäärä ja kellonaika on merkittävä etikettiin varattuun tilaan. Jos Botox-valmistetta jatkolaimennetaan ruiskussa rakkolihaksensisäistä käyttöä varten, laimennos tulee käyttää välittömästi. Valmis liuos tulee käyttää yhteen hoitoon, ja mahdollisesti yli jäävä liuos on hävitettävä.

Käyttämättömät injektiopullot on hävitettävä lisäämällä niihin hieman vettä, minkä jälkeen injektiopullot autoklavoidaan. Kaikki tyhjät injektiopullot, ruiskut sekä esineet, joihin liuosta on roiskunut, autoklavoidaan tai niissä oleva Botox-injektioneste inaktivoidaan lisäämällä niihin laimennettua hypokloriittiliuosta (0,5 %) ja antamalla sen vaikuttaa 5 minuutin ajan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Oy
Veturitie 11 T 132
00520 Helsinki
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25162
15424
28146

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.3.2009
10.7.2000
28.4.2010/16.7.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Botox 50 Allergan-enheter
Botox 100 Allergan-enheter
Botox 200 Allergan-enheter

Pulver till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Botulinumtoxin * typ A, 50 Allergan-enheter/injektionsflaska.

Botulinumtoxin * typ A, 100 Allergan-enheter/injektionsflaska.

Botulinumtoxin * typ A, 200 Allergan-enheter/injektionsflaska.

* från *Clostridium botulinum*

Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

Botox är en fin vit fällning som kan vara svår att se på botten av en injektionsflaska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Botox är indicerat för behandling av:

Neurologiska störningar:

Botox är indicerat för symptomatisk behandling av:

- **Fokal spasticitet** i fotleden och foten hos ambulanta **pediatriska patienter** över 2 års ålder med **cerebral pares**, som ett tillägg till rehabiliteringsbehandling.
- **Fokal spasticitet** i handled och hand hos **vuxna patienter efter stroke**.
- **Fokal spasticitet** i fotleden och foten hos **vuxna patienter efter stroke** (se avsnitt 4.4).
- **Blefarospasm, hemifacial spasm** och associerade fokala dystonier.
- **Cervikal dystoni** (spastisk torticollis).
- Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för **kronisk migrän** (huvudvärk ≥ 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel (se avsnitt 4.4).

Blåsstörningar:

- **Idiopatisk överaktiv urinblåsa** med symptom på urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar hos vuxna patienter med otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot antikolinergiskt läkemedel.
- Urininkontinens hos vuxna med **neurogen överaktiv de trusor** på grund av stabil subcervikal ryggmärgsskada eller multipel skleros.

Axillär hyperhidros:

- Ständiga besvär av svår primär **hyperhidros i axillerna**, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokal behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. Doser som rekommenderas i Allergan-enheter skiljer sig från andra botulinumtoxinberedningar.

Kronisk migrän bör diagnostiseras av, och Botox bör endast administreras under överinseende av neurologer som är experter på behandling av kronisk migrän.

Äldre patienter

Ingen särskild dosjustering krävs vid behandling av äldre. Initial dosering ska inledas med den lägsta rekommenderade dosen för den aktuella indikationen. Vid upprepade injektioner rekommenderas den lägsta effektiva dosen och längsta kliniskt lämpliga doseringsintervall mellan injektionerna. Äldre patienter med en komplicerad sjukdomsbild och annan samtidig medicinsk behandling skall behandlas med försiktighet. Det finns begränsad mängd kliniska data för patienter som är äldre än 65 år och som behandlas med Botox för spasticitet i övre och nedre extremitet efter stroke. Se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1 för ytterligare information.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Botox har inte fastställts vid andra indikationer än de som beskrivs i avsnitt 4.1. Inga dosrekommendationer kan göras för andra indikationer än fokal spasticitet hos pediatrika patienter i samband med cerebral pares. För den här indikationen ska Botox endast administreras av läkare som har erfarenhet av bedömning och behandling av fokal spasticitet hos pediatrika patienter och som en del av ett strukturerat rehabiliteringsprogram.

Den data som för närvarande finns tillgänglig för pediatrika populationer beskrivs i avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1 enligt tabellen nedan.

• Blefarospasm/hemifacial spasm	12 år (se avsnitt 4.4 och 4.8)
• Cervikal dystoni	12 år (se avsnitt 4.4 och 4.8)
• Fokal spasticitet hos pediatrika patienter	2 år (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8)
• Primär hyperhidros i axillerna	12 år (begränsad erfarenhet hos ungdomar mellan 12 och 17 år, se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1)
• Neurogen överaktiv detrusor hos pediatrika patienter	5–17 år (se avsnitt 4.8 och 5.1)
• Överaktiv blåsa hos pediatrika patienter	12–17 år (se avsnitt 4.8 och 5.1)

Följande information är mycket viktig:

Om olika flaskstorlekar av Botox används som del av en injektionsbehandling måste försiktighet iakttas så att korrekt mängd spädningsvätska används för att lösa ett specifikt antal enheter per 0,1 ml. Mängden spädningsvätska varierar mellan Botox 50 Allergan-enheter, Botox 100 Allergan-enheter och Botox 200 Allergan-enheter. Varje spruta ska märkas i enlighet med detta.

Botox får enbart lösas i steril, fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska). Lämplig mängd spädningsvätska (se spädningsstabell nedan) ska dras upp i en injektionsspruta.

Denna produkt är enbart avsedd för engångsbruk och all oanvänd lösning ska kasseras.

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

Spädningstabell för Botox 50, 100 och 200 Allergan-enheters injektionsflaskor **för alla** indikationer utom blås störningar:

	Injektionsflaska med 50 enheter	Injektionsflaska med 100 enheter	Injektionsflaska med 200 enheter
Resulterande dos (enheter/ 0,1 ml)	Mängd tillsatt spädningvätska (steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska)) till en injektionsflaska med 50 enheter	Mängd tillsatt spädningvätska (steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska)) till en injektionsflaska med 100 enheter	Mängd tillsatt spädningvätska (steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska)) till en injektionsflaska med 200 enheter
20 enheter	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 enheter	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 enheter	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 enheter	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 enheter	4 ml	8 ml	N/A

Överaktiv blåsa:

Det rekommenderas att en injektionsflaska med 100 enheter eller två injektionsflaskor med 50 enheter används för att förenkla beredningen.

Spädningsinstruktioner för två injektionsflaskor med 50 enheter

- Bered två injektionsflaskor Botox 50 Allergan-enheter med 5 ml steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska) i var och en av flaskorna och blanda försiktigt.
- Dra upp 5 ml från var och en av injektionsflaskorna i en 10 ml-spruta.
- Denna 10 ml-spruta innehåller nu totalt 100 enheter färdigberedd Botox. Använd sprutan omedelbart efter beredning. Kassera eventuell oanvänd natriumkloridlösning.

Spädningsinstruktioner för en injektionsflaska med 100 enheter

- Bered en injektionsflaska Botox 100 Allergan-enheter med 10 ml steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska) och blanda försiktigt.
- Dra upp 10 ml från injektionsflaskan i en 10 ml-spruta.
- Denna 10 ml-spruta innehåller nu totalt 100 enheter färdigberedd Botox. Använd sprutan omedelbart efter beredning. Kassera eventuell oanvänd natriumkloridlösning.

Spädningsinstruktioner för en injektionsflaska med 200 enheter

- Bered en injektionsflaska Botox 200 Allergan-enheter med 8 ml steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska) och blanda försiktigt.
- Dra upp 4 ml från injektionsflaskan i en 10 ml-spruta.
- Slutför beredningen genom att tillsätta 6 ml 0,9 % natriumkloridlösning utan konserveringsmedel i 10 ml-sprutan och blanda försiktigt.

Denna 10 ml-spruta innehåller nu totalt 100 enheter färdigberedd Botox. Använd sprutan omedelbart efter beredning. Kassera eventuell oanvänd natriumkloridlösning.

Den här produkten är enbart för engångsbruk och all oanvänd beredd produkt ska kasseras.

Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor:

För att underlätta beredningen rekommenderas att en injektionsflaska med 200 enheter eller två injektionsflaskor med 100 enheter används.

Spädningsinstruktioner för fyra injektionsflaskor med 50 enheter

- Bered fyra injektionsflaskor Botox 50 Allergan-enheter med 3 ml steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska) i var och en av injektionsflaskorna och blanda försiktigt.
- Dra upp 3 ml från den första injektionsflaskan och 1 ml från den andra injektionsflaskan i en 10 ml-spruta.
- Dra upp 3 ml från den tredje injektionsflaskan och 1 ml från den fjärde injektionsflaskan i en annan 10 ml-spruta.
- Dra upp resterande 2 ml från den andra och fjärde injektionsflaskan i en tredje 10 ml-spruta.
- Slutför beredningen genom att tillsätta 6 ml steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska) i var och en av de tre 10 ml-sprutorna och blanda försiktigt.

De tre 10 ml-sprutorna innehåller nu totalt 200 enheter färdigberedd Botox. Använd sprutorna omedelbart efter beredning. Kassera eventuell oanvänd natriumkloridlösning.

Spädningsinstruktioner för två injektionsflaskor med 100 enheter

- Bered två injektionsflaskor Botox 100 Allergan-enheter med 6 ml steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska) i var och en av injektionsflaskorna och blanda försiktigt.
- Dra upp 4 ml från varje injektionsflaska i var och en av två stycken 10 ml-sprutor.
- Dra upp resterande 2 ml från varje injektionsflaska i en tredje 10 ml-spruta.
- Slutför beredningen genom att tillsätta 6 ml steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska) i var och en av de tre 10 ml-sprutorna och blanda försiktigt.

De tre 10 ml-sprutorna innehåller nu totalt 200 enheter färdigberedd Botox. Använd sprutorna omedelbart efter beredning. Kassera eventuell oanvänd natriumkloridlösning.

Spädningsinstruktioner för en injektionsflaska med 200 enheter

- Bered en injektionsflaska Botox 200 Allergan-enheter med 6 ml steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska) och blanda försiktigt.
- Dra upp 2 ml från injektionsflaskan i var och en av tre stycken 10 ml-sprutor.
- Slutför beredningen genom att tillsätta 8 ml steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska) i var och en av de tre 10 ml-sprutorna och blanda försiktigt.

De tre 10 ml-sprutorna innehåller nu totalt 200 enheter färdigberedd Botox. Använd sprutorna omedelbart efter beredning. Kassera eventuell oanvänd natriumkloridlösning.

Administreringssätt

Se särskilda riktlinjer för varje indikation beskrivet nedan.

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

Allmänt giltiga, optimala dosnivåer och antal injektionsställen per muskel har inte fastställts för alla indikationer. I dessa fall ska individuella behandlingsrutiner därför läggas upp av läkaren. Optimala dosnivåer skall bestämmas med hjälp av titrering men den rekommenderade maximala dosen ska inte överskridas.

NEUROLOGISKA STÖRNINGAR:

Fokal spasticitet i nedre extremiteten hos pediatrika patienter

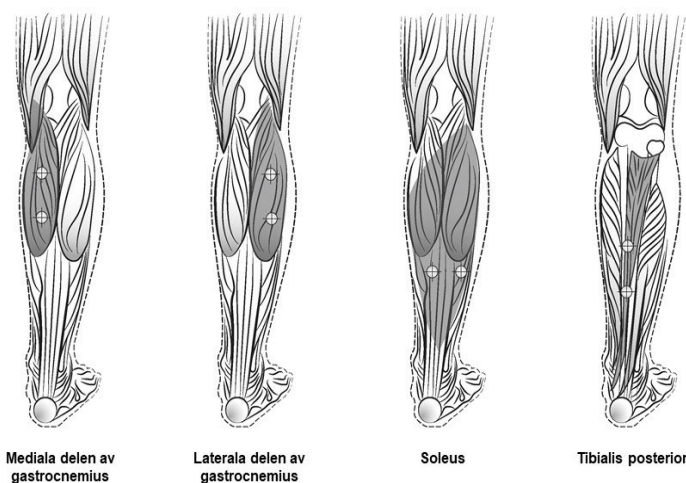
Rekommenderad nål:

Steril nål av lämplig storlek. Nålens längd bör bestämmas baserat på muskelns plats och djup.

Administreringsvägledning:

Elektromyografisk (EMG) vägledning, nervstimuleringsteknik eller ultraljudsteknik rekommenderas för lokalisering av de berörda musklerna. Före injektionen kan lokalbedövning eller lokalbedövning med minimal eller måttlig sedering användas enligt lokala rutiner. Säkerhet och effekt av BOTOX vid behandling av spasticitet hos pediatrika patienter har inte utvärderats vid allmän anestesi eller djup sedering/analgesi.

Diagrammen nedan visar injektionsställen för spasticitet i nedre extremiteten hos pediatrika patienter.

**Rekommenderad dos:**

Den rekommenderade dosen för behandling av spasticitet i nedre extremiteten hos pediatrika patienter är 4 enheter/kg till 8 enheter/kg kroppsvikt uppdelat mellan de drabbade musklerna.

Dosering av Botox per muskel för spasticitet i nedre extremiteten hos pediatrika patienter

Injicerade muskler	Botox 4 enheter/kg* (max. enheter per muskel)	Botox 8 enheter/kg** (max. enheter per muskel)	Antal injektions- ställen
Obligatoriska fotledsmuskler Gastrocnemius, mediala delen	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2
Gastrocnemius, laterala delen	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2
Soleus	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2
Tibialis Posterior	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2

* översteg inte en total dos på 150 enheter

** översteg inte en total dos på 300 enheter

Maximal total dos:

Den totala dosen av Botox administrerad per behandlingstillfälle i nedre extremiteten ska inte överstiga 8 enheter/kg kroppsvikt eller 300 enheter, beroende på vilken som är den lägre. Om det bedöms lämpligt av den behandlande läkaren bör det övervägas att ge en förnyad injektion när den kliniska effekten av den föregående injektionen har minskat, dock tidigast 12 veckor efter den föregående injektionen. Vid behandling av båda nedre extremiteterna ska den totala dosen inte överstiga den lägsta på antingen 10 enheter/kg kroppsvikt eller 340 enheter under ett 12 veckors intervall.

Ytterligare information:

Behandling med Botox är inte avsett för att ersätta vanlig rehabiliteringsbehandling. Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom de första två veckorna efter injektion. Ytterligare behandling skall ges när den kliniska effekten av en föregående injektion avklingar, men inte oftare än var tredje månad.

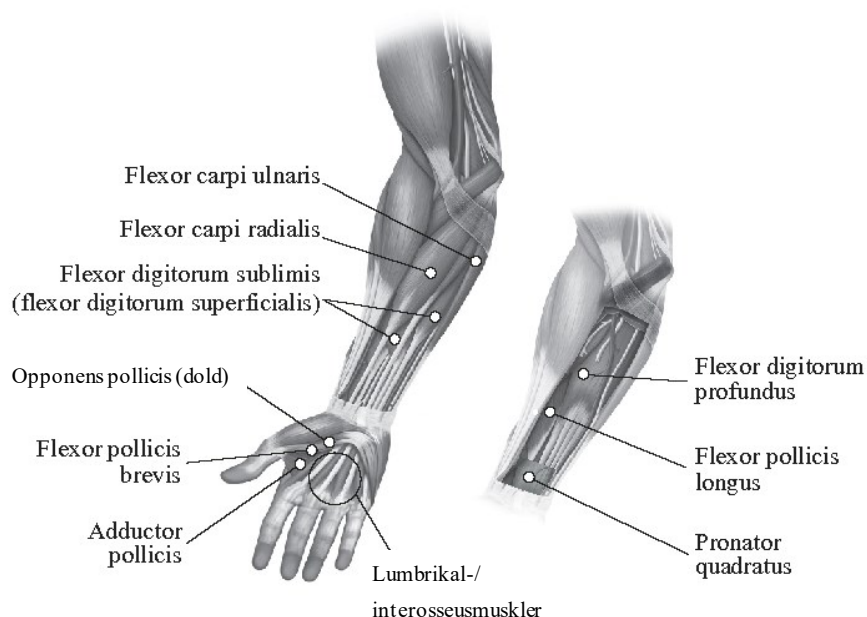
*Fokal spasticitet i övre extremiteten i samband med stroke hos vuxna***Rekommenderad nål:**

Steril 25, 27 eller 30 gauge nål. Nålens längd bör bestämmas baserat på muskelns plats och djup.

Administreringsvägledning:

Elektromyografisk vägledning eller nervstimulerings- eller ultraljudstekniker kan användas för att lokalisera de berörda musklerna. Injektion på flera ställen kan göra att Botox får en bättre kontakt med muskelns innervationsområden och är särskilt användbart för större muskler.

Diagrammet nedan visar injektionsställen för spasticitet i övre extremiteten hos vuxna:



Rekommenderad dos:

Den rekommenderade dosen för behandling av spasticitet i övre extremiteten hos vuxna patienter är upp till 240 enheter uppdelat mellan de drabbade musklerna som angivet i följande tabell. Den högsta dosen under ett behandlingstillfälle är 240 enheter.

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

Muskel	Rekommenderad dos; antal injektionsställen
Underarm Pronator quadratus	10–50 enheter; 1 ställe
Handled Flexor carpi radialis Flexor carpi ulnaris	15–60 enheter; 1–2 ställen 10–50 enheter; 1–2 ställen
Fingrar/hand Flexor digitorum profundus Flexor digitorum sublimis/superficialis Lumbrikalmuskler* Interosseusmuskler*	15–50 enheter; 1–2 ställen 15–50 enheter; 1–2 ställen 5–10 enheter; 1 ställe 5–10 enheter; 1 ställe
Tumme Adductor pollicis Flexor pollicis longus Flexor pollicis brevis Opponens pollicis	20 enheter; 1–2 ställen 20 enheter; 1–2 ställen 5–25 enheter; 1 ställe 5–25 enheter; 1 ställe

* Vid injektion i både lumbrikal- och interosseusmuskler är den rekommenderade högsta dosen 50 enheter per hand.

Ytterligare information:

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

Fokal spasticitet i nedre extremiteten i samband med stroke hos vuxna

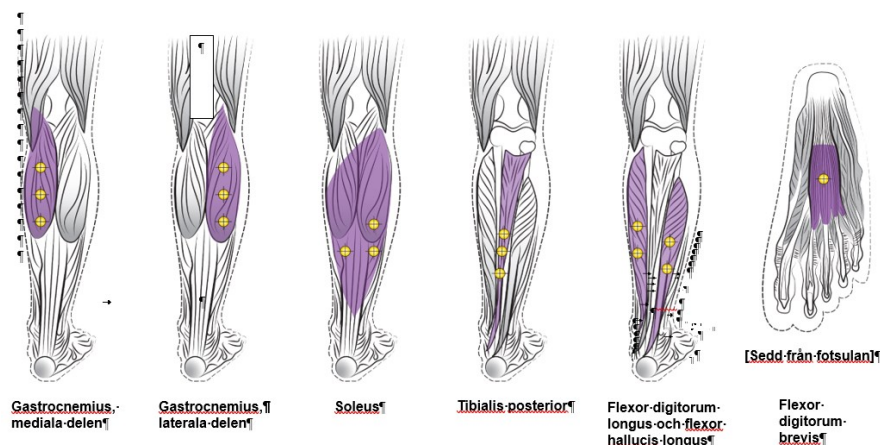
Rekommenderad nål:

Steril 25, 27 eller 30 gauge nål. Nålens längd bör bestämmas baserat på muskelns plats och djup.

Administreringsvägledning:

Elektromyografisk vägledning eller nervstimuleringstekniker kan användas för att lokalisera de berörda musklerna. Injektion på flera ställen kan göra att Botox får en bättre kontakt med muskelns innervationsområden och är särskilt användbart för större muskler.

Följande diagram visar injektionsställena för spasticitet i nedre extremiteten för vuxna:



Rekommenderad dos:

Den rekommenderade dosen för behandling av spasticitet i nedre extremiteten för vuxna, inbegripet fotleden och foten, är 300–400 enheter fördelade på upp till 6 muskler som angivet i följande tabell. Den högsta rekommenderade dosen under ett behandlingstillfälle är 400 enheter.

Dosering av Botox per muskel vid spasticitet i nedre extremiteten hos vuxna:

Muskel	Rekommenderad dos Total dosering; antal injektionsställen
Gastrocnemius Mediala delen	75 enheter; 3 ställen
Gastrocnemius Laterala delen	75 enheter; 3 ställen
Soleus	75 enheter; 3 ställen
Tibialis posterior	75 enheter; 3 ställen
Flexor hallucis longus	50 enheter, 2 ställen
Flexor digitorum longus	50 enheter, 2 ställen
Flexor digitorum brevis	25 enheter, 1 ställe

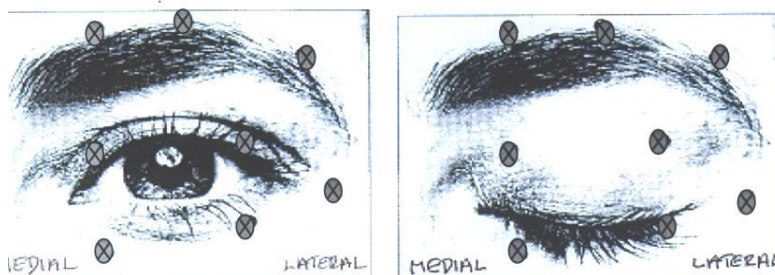
Ytterligare information:

Om det bedöms lämpligt av den behandlande läkaren kan patienten övervägas för återinjektion när den kliniska effekten

av den tidigare injektionen har minskat, men inte tidigare än 12 veckor efter föregående injektion.

Blefarospasm/hemifacial spasm

- Rekommenderad nål:** Steril 27–30 gauge (0,40–0,30 mm) nål
- Administreringsvägledning:** Elektromyografisk vägledning är inte nödvändig.
- Rekommenderad dos:** Den initialt rekommenderade dosen är 1,25–2,5 enheter injicerat i mediala och laterala orbicularis oculi i det övre ögonlocket och i laterala orbicularis oculi i det nedre ögonlocket. Ytterligare områden runt ögonbrynen, i laterala orbicularis samt i övre ansiktshalvan kan också injiceras om muskelspasmer här påverkar synen.
- Maximal total dos:** Initialdosen bör inte överstiga 25 enheter per öga. Vid behandling av blefarospasm skall den totala dosen inte överstiga 100 enheter var 12:e vecka.
- Ytterligare information:** Genom att undvika injektioner nära levator palpebrae superior minskas risken för ptos. Genom att undvika mediala injektioner i nedre ögonlocket, och därmed reducera diffusion in i musculus obliquus inferior, minskas risken för dubbelseende. Följande diagram indikerar lämpliga injektionspunkter:



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

Patienter med hemifacial spasm eller rubbningar i facialisnervens funktion skall behandlas som vid unilateral blefarospasm. Andra samtidigt påverkade ansiktsmuskler (t ex zygomaticus major, orbicularis oris) injiceras efter behov.

Cervikal dystoni

- Rekommenderad nål:** Nål av lämplig storlek (vanligtvis 25–30 gauge/0,50–0,30 mm)

Administreringsvägledning: Behandling av cervikal dystoni har i kliniska studier vanligtvis inkluderat injektioner av Botox i sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalener, splenius capitis, semispinalis, longissimus och/eller trapezius. Listan är inte fullständig eftersom alla de muskler som svarar för kontrollen av huvudets ställning kan vara involverade och därför kräva behandling.

Mängden muskelmassa och graden av hypertrofi eller atrofi är faktorer som måste tas med i beräkningen när man väljer lämplig dos. Muskelaktivitetsmönstret kan förändras spontant vid cervikal dystoni utan att den kliniska bilden av dystonin ändras.

Om det är svårt att identifiera de individuella musklerna, skall injektionerna ges med vägledning av elektromyografi.

Rekommenderad dos: Inte mer än 200 enheter totalt bör injiceras vid första behandlingstillfället. Justeringar kan sedan göras vid senare behandlingstillfällen beroende på det initiala svaret.

I initiala kontrollerade kliniska studier gjorda för att fastställa säkerhet och effekt vid behandling av cervikal dystoni, varierade doserna för Botox-injektionslösning från 140 till 280 enheter. I senare studier har doserna varierat från 95 till 360 enheter (med i medeltal ungefär 240 enheter). Som vid all läkemedelsbehandling skall behandlingen till en obehandlad patient inledas med lägsta effektiva dos. Högst 50 enheter skall ges på varje injektionsställe. Högst 100 enheter skall ges i sternocleidomastoideus. För att minska risken för dysfagi, skall sternocleidomastoideus inte injiceras bilateralt.

Maximal total dos: En total dos på 300 enheter per behandlingstillfälle skall inte överskridas. Det optimala antalet injektionsställen är beroende av muskelns storlek. Kortare behandlingsintervall än 10 veckor rekommenderas inte.

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

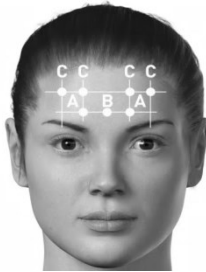
Kronisk migrän

Rekommenderad nål: Steril 30 gauge, 0,5 tums nål

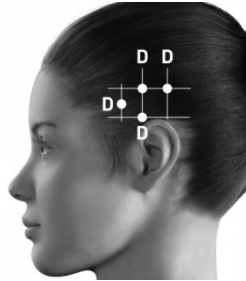
Administreringsvägledning: Injektionerna ska fördelas mellan 7 specifika områden av huvud-/nackmuskulaturen så som anges i tabellen nedan. För patienter med extremt kraftig nackmuskulatur kan det behövas en nål med en längd av 1 tum. Med undantag av procerus, som ska injiceras i ett injektionsställe (i mittlinjen), ska alla muskler injiceras bilateralt med hälften av injektionerna administrerade på vänster sida och hälften på höger sida av huvud och nacke. Om smärtan främst är lokaliserad till en eller flera platser, kan ytterligare injektioner göras på ena eller båda sidorna i upp till 3 specifika muskelgrupper (occipitalis, temporalis och

trapezius) upp till den maxdos per muskel som anges i tabellen nedan.

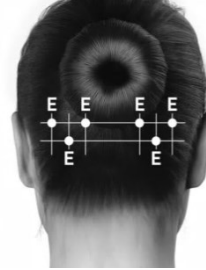
Följande diagram visar injektionsställena:



A. Kurrugator: 5 E på varje sida



D. Temporalis: 20 E på varje sida



E. Occipitalis: 15 E på varje sida



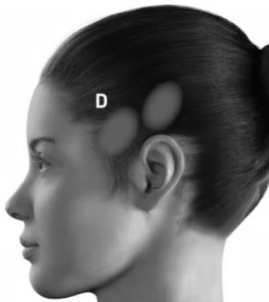
F. Cervikal paraspinal: 10 E på varje sida

B. Procerus: 5 E (ett injektionsställe)

G. Trapezius: 15 E på varje sida

C. Frontalis: 10 E på varje sida

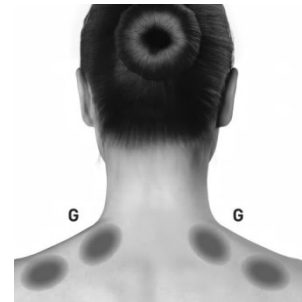
Följande diagram anger rekommenderade muskelgrupper för eventuella ytterligare injektioner:



D. Temporalis: 5 E/ställe (≤ 2 ytterligare ställen)



E. Occipitalis: 5 E/ställe (≤ 2 ytterligare ställen)



G. Trapezius 5 E/ställe (≤ 4 ytterligare ställen)

Rekommenderad dos:

155 enheter till 195 enheter administrerat intramuskulärt i form av injektioner om 0,1 ml (5 enheter) i 31 eller upp till 39 injektionsställen.

Dosering av Botox per muskel vid kronisk migrän:

	Rekommenderad dos
Huvud/nackområde	Total dose ring (antal injektionsställen*)

Korrugator**	10 enheter (2 ställen)
Procerus	5 enheter (1 ställe)
Frontalis**	20 enheter (4 ställen)
Temporalis**	40 enheter (8 ställen) upp till 50 enheter (upp till 10 ställen)
Occipitalis**	30 enheter (6 ställen) upp till 40 enheter (upp till 8 ställen)
Nackens paraspinala muskler**	20 enheter (4 ställen)
Trapezius**	30 enheter (6 ställen) upp till 50 enheter (upp till 10 ställen)
Totalt dose ringsintervall:	155 enheter till 195 enheter 31 till 39 injektionsställen

* 1 i.m. injektionsställe = 0,1 ml = 5 enheter Botox

** Dosen distribueras bilateralt

Ytterligare information: Rekommenderat behandlingsintervall är var 12:e vecka.

BLÅSTÖRNINGAR:

Patienter bör inte ha urinvägsinfektion under behandlingen.

Antibiotika bör ges som profylax 1-3 dagar före behandlingen, på behandlingsdagen och 1-3 dagar efter behandlingen.

Patienterna rekommenderas att avsluta behandlingen med trombocyttaggregationshämmande medel minst tre dagar före injektionsdagen. Patienter som behandlas med antikoagulantia behöver hanteras adekvat för att minska blödningsrisken.

För behandling av urininkontinens ska Botox endast ges av läkare med erfarenhet av att bedöma och behandla dysfunktion i urinblåsan (t.ex. urologer och urogynekologer).

Överaktiv urinblåsa

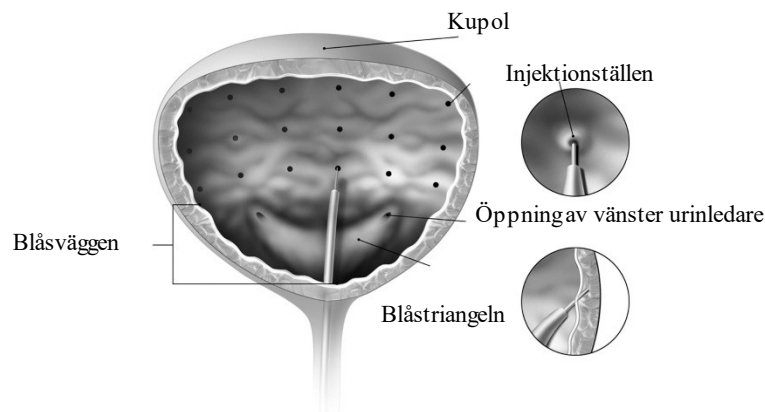
Rekommenderad nål: Ett böjligt eller stelt cystoskop kan användas. Injektionsnålen ska i förväg fyllas med ungefär 1 ml utspädd Botox innan injektionerna påbörjas (beroende på nålens längd) för att få bort eventuell luft.

Administreringsvägledning: En intravesikal instillering av utspädd lokalbedövningsmedel, med eller utan sedering, kan användas före injektionen, enligt lokala rutiner. Om instillering med lokalbedövning utförs ska urinblåsan tömmas och sköljas med steril natriumkloridlösning före nästa steg i injektionsproceduren.

Utspädd Botox (100 enheter/10 ml) injiceras i detrusormuskeln med böjligt eller stelt cystoskop, med undvikande av trigonum och blåsans botten. Urinblåsan bör instilleras med tillräckligt med natriumkloridlösning för att uppnå adekvat visualisering för injektionerna, men undvik att spänna ut urinblåsan för mycket.

Nålen bör föras in ungefär 2 mm i detrusorn och 20 injektioner om 0,5 ml vardera (10 ml totalvolym) ska placeras med ca 1 cm mellanrum (se figuren nedan). Vid den slutliga injektionen ska

ca 1 ml vanlig steril natriumkloridlösning injiceras för att ge full dos. När injektionerna är givna ska natriumkloridlösningen som använts för visualisering av blåsväggen inte tappas ut så att patienterna kan visa sin förmåga att kasta vatten innan de lämnar kliniken. Patienten bör övervakas under minst 30 minuter efter injektionerna och tills dess att en spontan vattenkastning har skett.



Rekommenderad dos: Den rekommenderade dosen är 100 enheter Botox som 0,5 ml (5 enheter) injektioner på 20 olika ställen i detrusorn.

Ytterligare information: Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom två veckor. Patienter bör övervägas för nya injektioner när den kliniska effekten av tidigare injektioner har avtagit (medianvarighet i fas 3 kliniska studier var 166 dagar [~24 veckor] baserat på patientens behov av förnyad behandling), dock tidigast 3 månader efter föregående blåsinjektion.

Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor

Rekommenderad nål: Ett böjligt eller stelt cystoskop kan användas. Injektionsnålen ska (i förväg) fyllas med ungefär 1 ml innan injektionerna påbörjas (beroende på nålens längd) för att få bort eventuell luft.

Administreringsvägledning: Antingen kan en intravesikal instillering av utspätt bedövningsmedel (med eller utan sedering) eller narkos användas före injektionen, enligt lokala rutiner. Om instillering med lokalbedövningsmedel utförs ska urinblåsan tömmas och sköljas med steril natriumkloridlösning före nästa steg i injektionsproceduren.

Utspädd Botox (200 enheter/30 ml) injiceras i detrusormuskeln med böjligt eller stelt cystoskop, med undvikande av trigonum och blåsans botten. Urinblåsan bör instilleras med tillräckligt med natriumkloridlösning för att uppnå adekvat visualisering för injektionerna, men undvik att spänna ut urinblåsan för mycket.

Nålen bör föras in ungefär 2 mm i detrusorn och 30 injektioner om 1 ml vardera (30 ml totalvolym) ska placeras med ca 1 cm mellanrum (se figuren ovan). Vid den slutliga injektionen ska ca 1 ml vanlig steril natriumkloridlösning injiceras för att ge full dos. När injektionerna är givna ska natriumkloridlösningen

som använts för visualisering av blåsväggen tappas ut. Patienten bör övervakas under minst 30 minuter efter injektionerna.

Rekommenderad dos: Den rekommenderade dosen är 200 enheter Botox som 1 ml (~6,7 enheter) injektioner på 30 olika ställen i detrusorn.

Ytterligare information: Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom de första två veckorna. När den kliniska effekten av tidigare injektioner har avtagit (medianvarighet i fas 3 vid kliniska studier var 256-295 dagar (~36-42 veckor) för Botox 200 enheter) bör nya injektioner övervägas baserat på patientens behov av förnyad behandling, dock tidigast 3 månader efter föregående blåsinjektion.

AXILLÄR HYPERHIDROS:

Primär hyperhidros i axillerna

Rekommenderad nål: Steril 30 gauge nål

Administreringsvägledning: Det hyperhidrotiska området kan fastställas med hjälp av vanlig färgningsteknik, t.ex. Minors jod-stärkelseprov.

Rekommenderad dos: 50 enheter Botox injiceras intradermalt på flera jämnt fördelade ställen ca 1–2 cm från varandra inom det hyperhidrotiska området i varje axill.

Maximal total dos: Andra doser än 50 enheter per axill kan inte rekommenderas. Injektioner skall inte upprepas med kortare intervall än 16 veckor (se avsnitt 5.1).

Ytterligare information: Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom den första veckan efter injektion. Ytterligare doser av Botox kan ges när den kliniska effekten av en tidigare injektion har avtagit och den behandlande läkaren bedömer det som nödvändigt.

SAMTLIGA INDIKATIONER:

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

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

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

Vid behandling av vuxna patienter, inklusive behandling av flera indikationer, ska den högsta kumulativa dosen inte överstiga 400 enheter under ett 12 veckors intervall.

4.3 Kontraindikationer

Botox är kontraindicerat:

- hos individer med känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- vid infektion vid det planerade injektionsstället.

Botox-behandling för blåsstörningar är även kontraindicerat:

- hos patienter som har urinvägsinfektion vid tidpunkten för behandling;
- hos patienter som vid tidpunkten för behandling har akut urinretention, som inte rutinemässigt kateteriseras;
- hos patienter som inte vill och/eller kan initiera kateterisering efter behandling vid behov.

4.4 Varningar och försiktighet

Rekommenderade doser och administreringsfrekvenser för Botox skall inte överskridas på grund av risken för överdos, kraftig muskelsvaghet, avlägsen spridning av toxin och bildande av neutraliserande antikroppar. Initial dosering av behandlingsnaiva patienter skall börja med den lägsta rekommenderade dosen för den specifika indikationen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Förskrivare och patienter bör vara medvetna om att biverkningar kan uppstå trots att tidigare injektioner har tolererats väl. Försiktighet bör därför iakttas i samband med varje administrering.

Biverkningar relaterade till spridning av toxin från administreringsstället har rapporterats (se avsnitt 4.8), ibland med dödlig utgång, vilka i vissa fall varit associerade med dysfagi, pneumoni och/eller signifikant kraftlöshet. Symtomen överensstämmer med verkningsmekanismen för botulinumtoxin och har rapporterats timmar till veckor efter injektion. Risken för symtom är sannolikt störst hos patienter med bakomliggande sjukdomar och sjukdomstillstånd som skulle predisponera för dessa symtom, däribland barn och vuxna som behandlas för spasticitet och som behandlas med höga doser.

Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan även uppleva överdriven muskelsvaghet.

Hänsyn bör tas till nytta-riskkonsekvenserna för den enskilda patienten innan behandling med Botox påbörjas.

Dysfagi har även rapporterats efter injektion i andra ställen än i cervikala muskulaturen (se avsnitt 4.4 ”Cervikal dystoni”).

Botox bör endast ges med extrem försiktighet och under noggrann övervakning till patienter med subkliniska eller kliniska tecken på nedsatt neuromuskulär transmission t.ex. myasthenia gravis eller Eaton Lamberts syndrom, till patienter med perifera motoriska neuropatiska sjukdomar (t.ex. amyotrofisk lateral skleros eller motorisk neuropati) och till patienter med underliggande neurologiska sjukdomar. Dessa patienter kan vara extra känsliga mot medel såsom Botox, även i terapeutiska doser, vilket kan resultera i ökad muskelsvaghet och ökad risk för kliniskt signifikanta systemiska effekter inkluderande allvarlig dysfagi och respiratoriska problem. Användning av botulinumtoxinprodukten till dessa patienter skall ske under övervakning av en specialist och endast då nyttan av behandlingen uppväger riskerna. Patienter med en sjukdomshistoria med dysfagi och aspiration skall behandlas med yttersta försiktighet.

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

Liksom för varje behandling som medför att tidigare stillasittande patienter åter blir aktiva, skall

patienten rådas att återuppta aktiviteter successivt.

Den aktuella anatomin och varje ändring av anatomin på grund av tidigare kirurgiska ingrepp måste vara kända före administrering av Botox och injektioner i ömtåliga anatomiska strukturer skall undvikas.

Pneumotorax i samband med injektion har rapporterats efter administrering av Botox nära torax. Försiktighet bör iaktas vid injicering nära lungan (i synnerhet nära lungspetsarna) eller andra känsliga anatomiska strukturer.

Allvarliga biverkningar innefattande dödlig utgång har rapporterats för patienter som hade fått injektioner av Botox utanför godkänd indikation direkt i spottkörtlar, den orolinguala-faryngeala regionen, matstrupen och magsäcken. Vissa patienter hade tidigare haft dysfagi eller betydande svaghet.

Det har förekommit sällsynta rapporter om allvarliga och/eller akuta överkänslighetsreaktioner med anafylaxi, serumsjukdom, urtikaria, mjukdelsödem och dyspné. Vissa av dessa reaktioner har rapporterats efter användning av enbart Botox eller i kombination med andra produkter associerade med liknande reaktioner. Om sådana reaktioner uppträder skall inga ytterligare injektioner av Botox ges och lämplig medicinsk behandling, såsom adrenalin, påbörjas omedelbart. Ett fall av anafylaxi har rapporterats då en patient avled efter att ha fått en injektion av Botox som felaktigt späts med 5 ml 1 % lidokain.

Som vid alla injektioner kan procedurrelaterade skador uppstå. En injektion kan resultera i lokal infektion, smärta, inflammation, parestesi, hypoestesi, ömhet, svullnad, erytem och/eller blödning/blåmärken. Nårelaterad smärta och/eller oro kan resultera i vasovagal respons, t.ex. synkope, hypotoni etc.

Försiktighet bör iakttagas om Botox används på ett injektionsställe med pågående inflammation eller när uttalad svaghet eller atrofi föreligger i den utvalda muskeln. Försiktighet skall även iakttagas när Botox används vid behandling av patienter med perifera neuropatiska sjukdomar (t ex amyotrofisk lateralskleros eller motorisk neuropati).

Det har också förekommit rapporter om biverkningar efter administrering av Botox omfattande det kardiovaskulära systemet, däribland arytmier och hjärtinfarkt, några med dödlig utgång. En del av dessa patienter hade riskfaktorer, däribland kardiovaskulär sjukdom.

Nydebuterande eller återkommande krampanfall har rapporterats, särskilt hos vuxna och pediatrika patienter som är predisponerade för sådana händelser. Det exakta sambandet mellan dessa händelser vid injektion av botulinumtoxin har inte fastställts. Rapporterna hos barn var främst från patienter med cerebral pares som behandlades för spasticitet.

Bildandet av neutraliserande antikroppar mot botulinumtoxin typ A kan reducera effekten av behandlingen med Botox genom inaktivering av toxinets biologiska aktivitet. Resultat från vissa studier tyder på att mer frekventa injektioner eller högre doser med Botox kan leda till större incidens av antikroppsbildning. I lämpliga fall kan risken för antikroppsbildning minimeras genom att ge injektioner med den lägsta effektiva dosen och det längsta kliniskt indicerade doseringsintervallet.

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

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Pediatrik användning

Säkerhet och effekt av BOTOX vid andra indikationer än de som beskrivits för den pediatrika populationen i avsnitt 4.1 har inte fastställts. Rapporter efter marknadsintroduktion om möjlig avlägsen spridning av toxin har i mycket sällsynta fall rapporterats för pediatrika patienter med andra sjukdomar, främst cerebral pares. I allmänhet har dosen som används i dessa fall varit högre än den rekommenderade (se avsnitt 4.8).

Det har förekommit sällsynta spontana rapporter om dödsfall, i vissa fall förknippade med aspirationspneumoni hos barn med svår cerebral pares efter behandling med botulinumtoxin, inklusive efter användning utanför godkänd indikation (t.ex. nackområdet). Extrem försiktighet bör iakttas vid behandling av barn som har betydande neurologisk svaghet, dysfagi, eller nyligen har haft aspirationspneumoni eller lungsjukdom. Behandling av patienter med dåligt underliggande hälsotillstånd ges endast om den potentiella nyttan för den enskilda patienten bedöms överväga riskerna.

NEUROLOGISKA STÖRNINGAR:

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

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

Botox ska inte användas för behandling av fokal spasticitet i övre extremitet (hand och handled) eller nedre extremitet (fotled och fot) hos vuxna patienter efter stroke om minskad muskeltonus inte förväntas resultera i förbättrad funktion (t.ex. lättare att gå), eller förbättrade symtom (t.ex. minskning av smärta) eller för att underlätta vård. Vid spasticitet i nedre extremitet kan förbättring av aktiv funktion begränsas om Botoxbehandling inleds senare än 2 år efter stroke eller om patienten har mindre svår ankelspasticitet (Modified Ashworth Scale (MAS) < 3).

Försiktighet bör iakttas vid behandling av vuxna patienter med spasticitet efter stroke eftersom de kan löpa ökad risk för fall.

- Botox ska användas med försiktighet vid behandling av fokal spasticitet i övre extremiteterna (handled och hand) och nedre extremiteterna (fotled och fot) hos äldre patienter med betydande co-morbiditet efter stroke, och behandlingen bör endast påbörjas om nyttan av behandlingen bedöms överväga den potentiella risken.
- Botox ska endast användas för behandling av spasticitet i övre och/eller nedre extremiteterna efter stroke efter att sjukvårdspersonal med erfarenhet av rehabilitering av strokepatienter gjort en utvärdering.

Efter marknadsintroduktion har spontanrapporter om dödsfall (ibland förknippade med aspirationspneumoni) och möjlig avlägsen spridning av toxinet förekommit hos barn med co-morbiditet, huvudsakligen cerebral pares, efter behandling med botulinumtoxin. Se varningar under avsnitt 4.4, "Pediatrik användning".

Blefarospasm

Reducerad blinkning efter injektion av Botox i orbicularismuskeln kan leda till att hornhinnan exponeras, kvarstående epitelskada och sår på hornhinnan, särskilt hos patienter med nervsjukdom VII. Noggrant test av känslan i hornhinnan på tidigare opererade ögon bör utföras, injektion i området vid nedre ögonlocket bör undvikas för att undvika ektropion och varje epiteldefekt skall behandlas omsorgsfullt. Detta kan kräva skyddande droppar, salva, förbandslinser eller tillslutning av ögat med lapp eller andra anordningar.

Ekkymos uppträder lätt i den mjuka ögonlocksvävnaden. Detta kan minimeras genom ett lätt tryck på

injektionsstället omedelbart efter injektion.

På grund av den antikolinerga effekten av botulinumtoxin skall försiktighet iakttas vid behandling av patienter som riskerar att utveckla glaukom med trång kammarvinkel inklusive patienter med anatomiskt trånga kammarvinklar.

Cervikal dystoni

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

Begränsning av dosen som injiceras i sternocleidomastoideus till under 100 enheter kan minska uppkomsten av dysfagi. Patienter med liten muskelmassa i nacken, eller patienter som erhåller bilaterala injektioner i sternocleidomastoideus, har större risk att utveckla dysfagi. Dysfagi anses bero på spridning av toxinet till esofagusmuskulaturen. Injektion i levator scapulae kan vara associerat med en ökad risk för övre luftvägsinfektion och dysfagi.

Dysfagi kan bidra till minskat mat- och vätskeintag vilket kan resultera i viktminskning och dehydrering. Patienter med subklinisk dysfagi kan löpa ökad risk för en mer allvarlig dysfagi efter injektion med Botox.

Kronisk migrän

Säkerhet och effekt har inte fastställts vid profylaktisk behandling av huvudvärk hos patienter med episodisk migrän (huvudvärk <15 dagar per månad) eller kronisk spänningshuvudvärk. Säkerhet och effekt för Botox hos patienter med huvudvärk på grund av överanvändning av läkemedel (sekundär huvudvärk) har inte studerats.

BLÅSSTÖRNINGAR:

Lämplig medicinsk försiktighet bör iakttas när cystoskopi utförs.

Residualurin bör mätas, regelbundet och efter medicinsk lämplighet, inom 2 veckor efter behandlingen och upp till 12 veckor, hos patienter som inte har kateteriserats. Patienterna bör instrueras att kontakta läkare om de upplever svårigheter att kasta vatten eftersom kateterisering då kan bli nödvändigt.

Överaktiv blåsa

Män med överaktiv blåsa och tecken eller symtom på urinvägsobstruktion ska inte behandlas med Botox.

Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor

I samband med åtgärden kan autonom dysreflexi förekomma. Omedelbar medicinsk vård kan krävas.

AXILLÄR HYPERHIDROS:

Primär hyperhidros i axillerna

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Teoretiskt kan effekten av botulinumtoxin förstärkas av aminoglykosida antibiotika, spektinomycin eller andra läkemedelsberedningar som interfererar med neuromuskulär överföring (t.ex. neuromuskulära blockerare).

Effekten av samtidig administrering, eller inom flera månader, av olika serotyper botulinumneurotoxin är okänd. Överdriven neuromuskulär svaghet kan förvärras genom administrering av ett annat botulinumtoxin innan effekten av den tidigare dosen botulinumtoxin utvärderats.

Inga interaktionsstudier har utförts. Inga interaktioner av klinisk betydelse har rapporterats.

Pediatrik population

Inga interaktionsstudier har utförts på barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data över användning av botulinumtoxin typ A till gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Botox skall inte användas under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel om inte särskilda skäl föreligger.

Amning

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

Fertilitet

Det finns inte tillräckliga data om effekter på fertilitet från användning av botulinumtoxin typ A hos kvinnor i fertil ålder. Studier i han- och honråttor har visat minskad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Botox kan dock orsaka asteni, muskelsvaghet, yrsel och synstörningar vilket skulle kunna påverka körförmågan och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Allmänna

I kontrollerade kliniska studier, har biverkningar, som av prövare ansetts relaterade till Botox, rapporterats hos 35 % av patienter med blefarospasm, 28 % med cervikal dystoni, 8 % med pediatrik spasticitet, 11 % med primär hyperhidros i axillerna, 16 % med fokal spasticitet i övre extremitet i samband med stroke och 15 % med fokal spasticitet i nedre extremiteten i samband med stroke. I kliniska studier för överaktiv blåsa var incidensen 26 % med den första behandlingen och 22 % med en andra behandling. I kliniska studier av neurogen överaktiv detrusor hos vuxna var förekomsten 32 % vid första behandlingen och minskade till 18 % vid andra behandlingen. Hos pediatrika patienter med neurogen överaktiv detrusor var förekomsten 6,2 % vid första behandlingen. I kliniska prövningar för kronisk migrän var incidensen 26 % vid den första behandlingen och minskade till 11 % vid den andra behandlingen.

Biverkningar uppträder vanligen inom de första dagarna efter injektion och är vanligtvis övergående, men kan kvarstå flera månader eller i sällsynta fall ännu längre.

Lokal muskelsvaghet utgör den förväntade farmakologiska effekten av botulinumtoxin i muskulatur. Svaghet i intilliggande muskler och/eller muskler längre bort från injektionsstället har dock rapporterats.

Som vid all injektionsbehandling kan lokal smärta, inflammation, parestesi, hypoestesi, ömhet, svullnad/ödem, erytem, lokal infektion, blödning och/eller blåmärken uppstå efter injektionen. Smärta och/eller oro förenad med nålsticket kan resultera i vasovagal respons, inklusive övergående symtomatisk hypertoni och synkope. Feber och influensaliknande symptom har även rapporterats efter

injektioner av botulinumtoxin.

Biverkningarna delas in i följande kategorier, beroende på hur ofta de förekommer:

Mycket vanliga	förekommer hos fler än 1 av 10 användare
Vanliga	förekommer hos 1 till 10 av 100 användare
Mindre vanliga	förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare
Sällsynta	förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare
Mycket sällsynta	förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Nedan finns en lista över biverkningar som varierar beroende på i vilken del av kroppen Botox injiceras.

NEUROLOGISKA STÖRNINGAR:

Fokal spasticitet i nedre extremitet hos pediatrika patienter

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet	Mindre vanliga
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Stukning av ligament, hudabrasion	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Onormal gång, smärta vid injektionsstället	Vanliga

Fokal spasticitet i övre extremiteten i samband med stroke hos vuxna

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremitet, muskulär svaghet	Vanliga
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Utmattning, perifert ödem	Vanliga

Ingen förändring av den totala säkerhetsprofilen observerades vid upprepad dosering.

Fokal spasticitet i nedre extremiteten i samband med stroke hos vuxna

Klassificering av organsystem	Rekommenderad term	Frekvens
Hud- och subkutana vävnadstörningar	Utslag	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, muskuloskeletal stelhet, muskelsvaghet	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	Vanliga

Ingen förändring av den totala säkerhetsprofilen observerades vid upprepad dosering.

Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade dystonier

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, facialispares, försvagad ansiktsmuskulatur	Mindre vanliga
Ögon	Ögonlocksptos	Mycket vanliga
	Punktuell keratit, lagoftalmi, torra ögon, fotofobi, ögonirritation, ökat tårflöde	Vanliga
	Keratit, ektropion, dubbelseende, entropion, synrubbning, dimsyn	Mindre vanliga
	Ögonlocksödem	Sällsynta
	Ulcerativ keratit, korneal epitelskada, korneal perforation	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Ekkymos	Vanliga
	Hudutslag/dermatit	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Irritation, ansiktsödem	Vanliga
	Trötthet	Mindre vanliga

Cervikal dystoni

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Rinit, infektion i övre luftvägarna	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, ökat muskeltonus, hypoestesi, somnolens, huvudvärk	Vanliga
Ögon	Dubbelseende, ögonlocksptos	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné, dysfoni	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Dysfagi	Mycket vanliga
	Muntorrhet, illamående	Vanliga
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskelsvaghet	Mycket vanliga
	Muskelstelhet, ömhet	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta	Mycket vanliga
	Asteni, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla	Vanliga
	Pyrexia	Mindre vanliga

Kronisk migrän

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, migrän inklusive förvärrad migrän, ansiktspares	Vanliga
Ögon	Ögonlocksptos	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Klåda, hudutslag	Vanliga
	Smärta i huden	Mindre vanliga
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Smärta i nacken, myalgi, muskuloskeletal smärta, muskelstelhet, muskelpasmer, spänd muskulatur, muskelsvaghet	Vanliga
	Smärta i känen	Mindre vanliga
	Mefisto-tecken (lateral höjning)	Ingen känd frekvens

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
	av ögonbryn)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället	Vanliga
Magtarmkanalen	Dysfagi	Mindre vanliga

Frekvensen för behandlingsavbrott till följd av biverkningar i dessa fas 3-prövningar var 3,8 % för Botox jämfört med 1,2 % för placebo.

BLÄSSTÖRNINGAR:

Överaktiv blåsa hos vuxna

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion	Mycket vanliga
	Bakteriuri	Vanliga
Njurar och urinvägar	Dysuri	Mycket vanliga
	Urinretention, pollakiuri, leukocyturi	Vanliga
Undersökningar	Residualurinvolym*	Vanliga

**förhöjd residualurinvolym (PVR, post-void residual) som inte kräver kateterisering*

Biverkningar som förknippades med procedur som uppstod med vanlig frekvens var dysuri och hematuri.

Ren oregelbunden kateterisering initierades hos 6,5 % av patienter efter behandling med Botox 100 enheter jämfört med 0,4 % i placebogruppen.

Av 1 242 patienter i de placebokontrollerade kliniska studierna var 41,4 % av patienterna (n=514) ≥ 65 år och 14,7 % (n=182) var ≥ 75 år. Ingen övergripande skillnad i säkerhetsprofilen observerades efter Botox-behandling mellan patienter ≥ 65 år jämfört med patienter < 65 år i dessa studier, med undantag för urinvägsinfektion där incidensen var högre hos äldre patienter i både placebo- och Botox-grupperna jämfört med de yngre patienterna.

Ingen förändring i den övergripande säkerhetsprofilen observerades vid upprepad dosering.

Överaktiv blåsa hos pediatrika patienter

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion	Vanliga
Njurar och urinvägar	Dysuri*, urinrörssmärta*	Vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärtor, nedre buksmärtor	Vanliga

** behandlingsrelaterad biverkning*

I en dubbelblind, randomiserad, klinisk multicenterstudie med parallella grupper som utfördes med 55 patienter i åldern 12 till 17 år var biverkningarna överlag jämförbara med den kända säkerhetsprofilen för överaktiv blåsa hos vuxna, men även urinrörssmärta och buksmärtor observerades i denna lilla studie av överaktiv blåsa hos pediatrika patienter.

Se avsnitt 4.2 och 5.1.

Urininkontinens hos vuxna på grund av neurogen överaktiv detrusor

Organsystem	Före dragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion ^{a,b} , bakteriuri ^b	Mycket vanliga
Undersökningar	Residualurinvolym ^{**b}	Mycket vanliga
Psykiska störningar	Sömlöshet ^a	Vanliga
Magtarmkanalen	Förstoppning ^a	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet ^a , muskelkramp ^a	Vanliga
Njurar och urinvägar	Urinretention ^{a,b} (urinstopp)	Mycket vanliga
	Hematuri ^{* a,b} , dysuri ^{* a,b} , blåsdivertikel ^a	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ^a , onormal gång ^a	Vanliga
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Autonom dysreflexi ^{*a} , fall ^a	Vanliga

* behandlingsrelaterade biverkningar

** förhöjd PVR som inte kräver kateterisering

a Biverkningar från fas 2 studier och pivotala fas 3 studier

b Biverkningar från studien med Botox 100 enheter efter marknadsintroduktion hos MS-patienter som inte kateteriserats vid baseline

I kliniska studier rapporterades urinvägsinfektion hos 49,2 % av patienterna som behandlades med 200 enheter Botox och hos 35,7 % av patienterna som behandlades med placebo (53,0 % av patienterna med multipel skleros som behandlades med 200 enheter jämfört med 29,3 % med placebo; 45,4 % av patienterna med ryggmärgsskada som behandlades med 200 enheter jämfört med 41,7 % med placebo). Urinvägsinfektion rapporterades hos 17,2 % av patienterna som behandlades med 200 enheter Botox och hos 2,9 % av patienterna som behandlades med placebo (28,8 % av patienterna med multipel skleros som behandlades med 200 enheter jämfört med 4,5 % med placebo; 5,4 % av patienterna med ryggmärgsskada som behandlades med 200 enheter jämfört med 1,4 % med placebo).

Ingen förändring i typen av biverkningar observerades vid upprepad dosering.

Ingen skillnad i den årliga skovfrekvensen av multipel skleros (MS) (dvs. antal MS-skov per patient/år) observerades (Botox=0,23, placebo=0,20) hos MS-patienter som ingick i de pivotala studierna, och inte heller i studien med Botox 100 enheter efter marknadsintroduktion hos MS-patienter som inte kateteriserats vid baseline (Botox=0, placebo=0,07).

I de pivotala studierna, bland patienter som inte kateteriserats vid baseline före behandling kateteriserades 38,9 % efter behandlingen med Botox 200 enheter jämfört med 17,3 % som fick placebo.

I studien med Botox 100 enheter efter marknadsintroduktion hos MS-patienter som inte kateteriserats vid baseline, kateteriserades 15,2 % av patienterna efter behandling med Botox 100 enheter jämfört med 2,6 % som fick placebo (se avsnitt 5.1).

Neurogen överaktiv detrusor hos pediatrika patienter

Organsystem	Före dragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Bakteriuri	Mycket vanliga
	Urinvägsinfektion, leukocyturi	Vanliga
Njurar och urinvägar	Hematuri, smärta i urinblåsa*	Vanliga

*procedurrelaterad biverkning

Ingen förändring i typen av biverkningar observerades vid upprepad dosering.

Se avsnitt 4.2 och 5.1.

AXILLÄR HYPERHIDROS

Primär hyperhidros i axillerna

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, parestesi	Vanliga
Blodkärl	Blodvallningar	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros (icke-axillär svettning), onormal kroppslukt, klåda, subkutana knölar, alopeci	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremiteterna	Vanliga
	Svaghet i musklerna, myalgi, artropati	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället	Mycket vanliga
	Smärta, ödem vid injektionsstället, blödning vid injektionsstället, överkänslighet vid injektionsstället, irritation vid injektionsstället, asteni, reaktioner vid injektionsställena	Vanliga

Vid behandling av primär hyperhidros i axillerna rapporterades en ökning av icke-axillär svettning hos 4,5 % av patienterna inom 1 månad utan mönster på vilka anatomiska delar som påverkades. För ungefär 30 % av patienterna upphörde problemet inom 4 månader.

Sällsynta rapporter har förekommit om svaghet i armen (0,7 %). Denna har varit mild, övergående, ingen behandling krävdes och den gick över utan att återkomma. Denna biverkning kan vara relaterad till behandlingen, injektionstekniken eller både och. Om den ovanliga biverkningen muskelsvaghet rapporteras bör en neurologisk undersökning övervägas. Dessutom bör en förnyad utvärdering av injektionstekniken göras innan ytterligare injektioner ges för att säkerställa placeringen av den intradermala injektionen.

I en okontrollerad säkerhetsstudie med Botox (50 enheter per axill) på barn mellan 12 och 17 år (n=144) uppstod biverkningar hos fler än en patient. Smärta vid injektionsstället hos 2 patienter och hyperhidros (icke-axillär svettning) hos 2 patienter.

Ytterligare information

Följande lista innehåller biverkningar och andra medicinskt relevanta biverkningar som har rapporterats efter att läkemedlet börjat marknadsföras, oavsett indikation, och kan vara ett komplement till dem som nämns i avsnitt 4.4 (Varningar och försiktighet) och avsnitt 4.8 (Biverkningar):

Organsystem	Föredragen term
Immunsystemet	Anafylaxi, angioödem, serumsjuka, urtikaria
Metabolism och nutrition	Anorexi
Centrala och perifera nervsystemet	Brakial plexopati, dysfoni, dysartri, ansiktspares, hypoestesi, muskelsvaghet, myasthenia gravis, perifer neuropati, parestesier, radikulopati,

Organsystem	Föredragen term
	krampfall, synkope, ansiktsförlamning
Ögon	Glaukom med trång kammarvinkel (efter behandling av blefarospasm), skelning, dimsyn, synstörningar, torra ögon (i samband med periokulära injektioner), ögonlocksödem
Öron och balansorgan	Hypoakusi, tinnitus, vertigo
Hjärtat	Arytmi, hjärtinfarkt
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Aspirationspneumoni (vissa med dödlig utgång), dyspné, andningsdepression, andningssvikt
Magtarmkanalen	Buksmärtor, diarré, förstoppning, muntorrhet, dysfagi, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, dermatit av psoriasistyp, erythema multiforme, hyperhidros, ögonfransavfall, pruritus, utslag
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskelatrofi, myalgi, lokala muskelryckningar/ofrivilliga muskelsammandragningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Denervering/muskelatrofi, sjukdomskänsla, pyrexia

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av Botox är en relativ term och beror på dos, injektionsställe och underliggande vävnadsegenskaper. Inga fall av systemisk toxicitet till följd av oavsiktlig injektion av Botox har observerats. Alltför stora doser kan orsaka lokal, eller avlägsen, allmän och kraftig neuromuskulär förlamning.

Inga fall av oralt intag av Botox har rapporterats.

Tecken och symtom på överdosering visar sig inte direkt efter injektion. Skulle oavsiktlig injektion eller oralt intag inträffa eller överdos misstänkas skall patienten övervakas medicinskt under upp till flera veckor med avseende på progressiva tecken eller symtom på muskelsvaghet, vilket kan vara lokalt eller långt ifrån injektionsstället. Dessa kan utgöra ptos, dubbelseende, dysfagi, dysartri, generell svaghet eller andningssvårigheter. För dessa patienter ska man överväga ytterligare medicinsk uppföljning och lämplig medicinsk behandling ska omedelbart sättas in, vilket kan innefatta sjukhusvård.

Om muskulaturen i orofarynx och esofagus påverkas kan följden bli aspiration, vilket kan leda till aspirationspneumoni. Om andningsmuskulaturen förlamas eller blir tillräckligt försvagad, blir det nödvändigt med intubering och assisterad andning till dess tillfrisknande sker och kan innefatta behov av trakeostomi och långvarig konstgjord ventilation utöver annan allmän understödande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga muskelavslappande medel, perifert verkande
ATC-kod M03AX01

Verkningsmekanism

Botulinumtoxin typ A blockerar perifer acetylcolinfrisättning vid presynaptiska kolinerga nervterminaler genom att klyva SNAP-25, ett protein nödvändigt för en lyckad dockning och frisättning av acetylcolin från vesikler belägna inom nervändsluten.

Farmakodynamisk effekt

Efter injektion sker initialt en snabb bindning med hög affinitet av toxin till speciella receptorer på cellens yta. Detta följs av transport av toxinet genom plasmamembranet med hjälp av receptormedierad endocytos. Slutligen frigörs toxinet i cytosolen. Denna senare process åtföljs av progressiv inhibition av acetylcolinfrisättning och kliniska tecken visar sig inom 2-3 dagar, med ett maximum inom 5-6 veckor efter injektion. Kliniska fynd indikerar att Botox minskar smärta och neurogen inflammation och ökar tröskeln för värmeinducerad hudsmärta i en capsaicininducerad trigeminus sensibiliseringsmodell.

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

Efter injektionen i detrusorn påverkar Botox aktiviteten hos detrusorns utåtledande banor genom att hämma acetylcolinfrisättningen. Botox kan dessutom hämma signalsubstansen i inåtledande nerver och sensoriska banor.

Klinisk effekt och säkerhet

NEUROLOGISKA STÖRNINGAR

Fokal spasticitet i övre extremiteten hos pediatrika patienter

Effekt och säkerhet för Botox vid behandling av spasticitet i övre extremiteten hos pediatrika patienter från 2 år och äldre utvärderades i en randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie. Studien innefattade 234 pediatrika patienter (77 Botox 6 enheter/kg, 78 Botox 3 enheter/kg och 79 placebo) med spasticitet i övre extremiteten pga. cerebral pares (87 %) eller stroke (13 %) och baslinje MAS-poäng för armbåge eller handled minst 2. En total dos av 3 enheter/kg (max. 100 enheter) eller 6 enheter/kg (max. 200 enheter) eller placebo injicerades intramuskulärt och uppdelat mellan armbåge eller handled och fingermusklerna. Alla patienter fick standardergoterapi. Användning av elektromyografisk vägledning, nervstimuleringsteknik eller ultraljudsteknik krävdes som hjälp vid injiceringen för lokalisering av rätt muskel. Det primära effektmåttet var en genomsnittlig förändring från baslinjen i MAS-poäng för huvudmuskelgruppen (armbåge eller handled) vid vecka 4 och 6 och det sekundära nyckeleffektmåttet var genomsnittligt CGI (Clinical Global Impression of Overall Change by Physician) vid vecka 4 och 6. Poängen på måluppfylleskalan (Goal Attainment Scale, GAS) bedömt av läkare för aktiva och passiva mål, utvärderades som ett sekundärt effektmått vid vecka 8 och 12. Patienter uppföljdes i 12 veckor.

Lämpliga patienter kunde delta i en öppen förlängningsstudie där de fick upp till fem behandlingar med doser upp till 10 enheter/kg (max. 340 enheter) då också nedre extremiteten behandlades samtidigt med övre extremiteten.

Statistiskt signifikanta förbättringar jämfört med placebo påvisades hos patienter som behandlades med Botox 3 och 6 enheter/kg för det primära effektmåttet och vid alla tidpunkter t.o.m. vecka 12. Förbättringen i MAS-poäng var likadan i båda Botox-behandlingsgrupperna. Dock var skillnaden till placebo inte vid något skede ≥ 1 poäng på MAS. Se tabellen nedan. Analysen för behandlingens effekt hos dem som svarade på behandlingen varierade från cirka 10 - 20 %.

Primära effektmått och sekundära effektmått

	Botox 3 enheter/kg (N=78)	Botox 6 enheter/kg (N=77)	Placebo (N=79)
Genomsnittlig förändring från baslinje i huvudmuskelgruppen (armbåge eller handled) på MAS^a			
Medeltal för vecka 4 och 6	-1,92*	-1,87*	-1,21
Genomsnittlig CGI-poäng^b			
Medeltal för vecka 4 och 6	1,88	1,87	1,66
Genomsnittlig GAS-poäng^c			
Passiva mål vid vecka 8	0,23	0,30	0,06
Passiva mål vid vecka 12	0,31	0,71*	0,11
Aktiva mål vid vecka 8	0,12	0,11	0,21
Aktiva mål vid vecka 12	0,26	0,49	0,52
Genomsnittlig förändring från baslinje på FPS-poäng^d	N=11	N=11	N=18
Vecka 4	-4,91	-3,17	-3,55
Vecka 6	-3,12	-2,53	-3,27

* Statistiskt signifikant skillnad från placebo ($p < 0,05$)

^a MAS är en sexgradig skala (0 [ingen tonusökning], 1, 1+, 2, 3 och 4 [kroppsdelen är rigid i flexion eller extension]) som mäter styrkan som behövs för en extremitets ledrörelse. En minskning i grad beskriver förbättrad spasticitet.

^b CGI:n mätte svar på behandling genom att på en niogradskala se hur patienten mådde (-4 = en mycket tydlig försämring till +4 = en mycket tydlig förbättring).

^c GAS är en sexgradig skala (-3 [värrer än i början], -2 [samma som i början], -1 [lägre än det förväntade], 0 [det förväntade målet], +1 [något högre än det förväntade], +2 [mycket högre än det förväntade]).

^d Smärta bedömdes hos deltagare som var 4 år och äldre och hade en smärtgrad > 0 vid baslinje med FPS (Faces Pain Scale, ansiktsskala) (FPS: 0 = ingen smärta till 10 = värsta tänkbara smärta)

Fokal spasticitet i nedre extremiteten hos pediatrika patienter

Effekt och säkerhet för Botox vid behandling av spasticitet i nedre extremitet hos pediatrika patienter från 2 år och äldre utvärderades i en randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie. Studien innefattade 384 pediatrika patienter (128 Botox 8 enheter/kg, 126 Botox 4 enheter/kg och 128 placebo) med spasticitet i nedre extremiteten pga. cerebral pares och ankelpoäng på minst 2. En total dos på 4 enheter/kg (max. 150 enheter) eller 8 enheter/kg (max. 300 enheter) eller placebo injicerades intramuskulärt och uppdelat mellan gastrocnemius, soleus och tibialis posterior. Alla patienter fick standardfysioterapi. Användning av elektromyografisk vägledning, nervstimuleringsteknik eller ultraljudsteknik krävdes som hjälp vid injiceringen för lokalisering av rätt muskel. Det primära effektmåttet var en genomsnittlig förändring från baslinjen på MAS-ankelpoäng vid vecka 4 och 6 och det sekundära nyckeleffektmåttet var genomsnittligt CGI vid vecka 4 och 6. GAS bedömt av läkare för aktiva och passiva funktionella mål var ett sekundärt effektmått vid vecka 8 och 12. Gången bedömdes med Edinburgh Visual Gait (EVG) vid vecka 8 och 12 med en subgrupp av patienterna. Patienterna uppföljdes i 12 veckor.

Lämpliga patienter kunde delta i en öppen förlängningsstudie där de fick upp till fem behandlingar med doser upp till 10 enheter/kg (max. 340 enheter) vid behandling av mer än en extremitet.

Statistiskt signifikanta förbättringar jämfört med placebo påvisades hos patienter som behandlades med Botox 4 och 8 enheter/kg för det primära effektmåttet och vid de flesta tidpunkterna t.o.m.

vecka 12. Förbättringen i MAS-poäng var likadan i båda Botox-behandlingsgrupperna. Dock var skillnaden till placebo inte vid något skede ≥ 1 poäng på MAS. Se tabellen nedan. Analysen för behandlingens effekt hos dem som svarade på behandlingen var mindre än 15 % vid alla tidpunkter.

Primära effektmått och sekundära effektmått

	Botox 4 enheter/kg (N=125)	Botox 8 enheter/kg (N=127)	Placebo (N=129)
Genomsnittlig förändring från baslinje i Plantar Flexors på MAS^a			
Medeltal för vecka 4 och 6	-1,01*	-1,06*	-0,80
Genomsnittlig CGI-poäng^b			
Medeltal för vecka 4 och 6	1,49	1,65*	1,36
Genomsnittlig GAS-poäng^c			
Passiva mål vid vecka 8	0,18*	0,19*	-0,26
Passiva mål vid vecka 12	0,27	0,40*	0,00
Aktiva mål vid vecka 8	-0,03*	0,10*	-0,31
Aktiva mål vid vecka 12	0,09	0,37*	-0,12
Genomsnittlig förändring från baslinje i EVG-poäng^d			
Vecka 8	-2,11	-3,12*	-0,86
Vecka 12	-2,07	-2,57	-1,68

* Statistiskt signifikant skillnad från placebo ($p < 0,05$)

^a MAS är en sexgradig skala (0 [ingen tonusökning], 1, 1+, 2, 3 och 4 [kroppsdelen är rigid i flexion eller extension]) som mäter styrkan som behövs för en extremitets ledrörelse. En minskning i grad beskriver förbättrad spasticitet.

^b CGI:n mätte svar på behandling genom att på en niogradens skala se hur patienten mädde (-4 = en mycket tydlig försämring till +4 = en mycket tydlig förbättring).

^c GAS är en sexgradig skala (-3 [värra än i början], -2 [samma som i början], -1 [lägre än det förväntade], 0 [det förväntade målet], +1 [något högre än det förväntade], +2 [mycket högre än det förväntade]).

^d EVG är en skala med 11 punkter för att bedöma gånge baserat på fotens stödfas (5 punkter), knäts stödfas (2 punkter) fotens svängfas (2 punkter) och knäts svängfas (2 punkter) med hjälp av en 3-gradig ordinalskala (0 [normal], 1 [flexion 1 eller extension 1] och 2 [flexion 2 eller extension 2] för varje punkt).

Hos pediatrika patienter med spasticitet i nedre extremitet med provanalys från en fas 3-studie och den öppna förlängningsstudien, utvecklades neutraliserande antikroppar hos 2 av 264 patienter (0,8 %) som behandlades med Botox upp till 5 behandlingscykler. Båda patienterna upplevde fortsatt klinisk nytta av efterföljande Botox-behandlingar.

Fokal spasticitet i övre extremiteterna i samband med stroke hos vuxna

Effekt och säkerhet för BOTOX vid behandling av spasticitet i övre extremiteter hos vuxna utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie.

Denna studien innefattade 126 vuxna patienter (64 BOTOX och 62 placebo) med spasticitet i övre extremiteter (Ashworth-poäng på minst 3 för flexortonus i handleden och minst 2 för flexortonus i fingrar) och där det hade gått minst 6 månader efter stroke. BOTOX (en total dos på 200 enheter till 240 enheter) eller placebo injicerades intramuskulärt i flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris och vid behov i adductor pollicis och flexor pollicis longus. Användning av en EMG/nervstimulator rekommenderades för att underlätta korrekt muskellokalisering för injektionen. Patienterna uppföljdes i 12 veckor.

Det primära effektmåttet var flexormuskeltonus i handleden i vecka 6, mätt med Ashworth-poäng. Sekundära nyckeleffektmått omfattade Physician Global Assessment (läkarens allmänna bedömning) och flexormuskeltonus i fingrarna och i tummen i vecka 6. Resultaten från studie 1 för det primära effektmåttet och de sekundära nyckeleffektmåtten visas i tabellen nedan.

Primära effektmått och sekundära effektmått i vecka 6

	BOTOX 200 till 240 enheter (N = 64)	Placebo (N = 62)
Genomsnittlig förändring från baslinje i flexormuskeltonus i handleden på Ashworth-skalan^a	-1,7*	-0,5
Genomsnittlig poäng för läkarens allmänna bedömning av behandlingssvar^b	1,8*	0,6
Genomsnittlig förändring från baslinje i flexormuskeltonus i fingrarna på Ashworth-skalan^a	-1,3*	-0,5
Genomsnittlig förändring från baslinje i flexormuskeltonus i tummen på Ashworth-skalan^a	-1,66*	-0,48

* Signifikant skillnad från placebo (p < 0,05)

^a Ashworth-skalan är en 5-gradig skala (0 [ingen ökning i muskeltonus], 1, 2, 3 och 4 [kroppsdelen är rigid i flexion eller extension]) som mäter styrkan som behövs för en extremitets ledrörelse. En minskning i grad beskriver förbättrad spasticitet.

^b Läkarens allmänna bedömning mätte svar på behandling genom att se hur patienten mådde på en skala från -4 = en mycket tydlig försämring till +4 = en mycket tydlig förbättring.

Fokal spasticitet i nedre extremiteterna i samband med stroke hos vuxna

Effekt och säkerhet för Botox vid behandling av spasticitet i nedre extremiteten utvärderades i en randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 468 patienter efter stroke (233 Botox och 235 placebo) med ankelspasticitet (Modified Ashworth Scale [MAS] ankelpoäng på minst 3). Stroken inträffade för minst 3 månader sedan. 300–400 enheter Botox eller placebo injicerades intramuskulärt i de för studien obligatoriska musklerna gastrocnemius, soleus och tibialis posterior, samt de valfria musklerna innefattande flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, flexor digitorum brevis, extensor hallucis och rectus femoris.

Primärt effektmått var genomsnittlig förändring från baseline i MAS-ankelpoäng vid vecka 4 och 6 och sekundärt nyckeleffektmått var genomsnittligt CGI (Physician Global Assessment of Response) vid vecka 4 och 6. Statistiskt och kliniskt signifikanta skillnader mellan Botox- och placebogruppen demonstrerades för det primära effektmåttet MAS och det sekundära nyckeleffektmåttet CGI. Dessa presenteras i tabellen nedan. För det primära effektmåttet genomsnittligt MAS-ankelpoäng vid vecka 4 och 6 sågs ingen förbättring från baseline i Botoxgruppen jämfört med placebo för patienter som var 65 år och äldre. Detta beror sannolikt på det låga antalet patienter.

Primära effektmått och sekundära nyckeleffektmått

	Botox 300–400 enheter (ITT) (N=233)	Placebo (N=235)
Genomsnittlig förändring från baseline i MAS-poäng för plantar flexor i ankeln		
Medeltal för vecka 4 och 6	-0,8	-0,6
Genomsnittligt poäng för provarens kliniska globala intryck		
Medeltal för vecka 4 och 6	0,9	0,7
Genomsnittlig förändring i MAS-poäng för flexor i tån		
FHaL medeltal för vecka 4 och 6	-1,02*	-0,6
FDL medeltal för vecka 4 och 6	-0,88	-0,77
Genomsnittlig förändring från baseline i MAS-poäng för plantar flexor i ankeln hos patienter	≥ 65 år N=60	≥ 65 år N=64
Medeltal för vecka 4 och 6	-0,7	-0,7

*Signifikant skillnad från placebo (p < 0,05)

I en annan multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk fas 3-studie utfördes på vuxna patienter efter stroke med spasticitet i nedre extremiteterna som påverkade fotleden. Totalt 120 patienter randomiserades till att få antingen Botox (n=58) (total dos på 300 enheter) eller placebo (n=62). Denna studie gällde uteslutande japanska patienter med Modified Ashworth Scale (MAS) ≥ 3 och i genomsnitt 6,5 år efter stroke.

Betydande förbättring jämfört med placebo observerades i det primära effektmåttet för den totala förändringen från baseline till vecka 12 i MAS ankelpoäng, som beräknades med hjälp av ytan under kurvan (AUC). Betydande förbättringar jämfört med placebo observerades också för den genomsnittliga förändringen från baseline i MAS ankelpoäng vid enskilda efterbehandlingsbesök vecka 4, 6 och 8. Andelen patienter (med minst en 1 grads förbättring) var också signifikant högre än i placebobehandlade patienter vid dessa besök.

Botox-behandling var också förenad med betydande förbättringar enligt provarens kliniska globala intryck (CGI) av funktionshinder (sekundärt effektmått, ingen multiplicitetsjustering) jämfört med placebo. Det fanns ingen kliniskt betydelsefull förbättring i funktion mätt med Physician's Rating Scale (PRS) och av gånghastighet.

Resultat från fas 3-studien presenteras nedan.

Primära effektmått och sekundära nyckeleffektmått

	Botox (N=58)	Placebo (N=62)	p-värde
Genomsnittligt AUC i MAS-poäng			
AUC (dag 0 till vecka 12)	-8,5	-5,1	0,006
Genomsnittlig förändring från baseline i MAS-poäng			
Baseline	3,28	3,24	
Vecka 1	-0,61	-0,52	0,222
Vecka 4	-0,88	-0,43	< 0,001
Vecka 6	-0,91	-0,47	< 0,001
Vecka 8	-0,82	-0,43	< 0,001
Vecka 12	-0,56	-0,40	0,240
Andel responders*			
Vecka 1	52,6 %	38,7 %	0,128
Vecka 4	67,9 %	30,6 %	< 0,001
Vecka 6	68,4 %	36,1 %	< 0,001
Vecka 8	66,7 %	32,8 %	< 0,001
Vecka 12	44,4 %	34,4 %	0,272

*Patienter med minst en 1-gradig förbättring från baseline i MAS-poäng

Motsvarande svarsfrekvens observerades vid förnyad behandling.

Kronisk migrän

Botox blockerar frisättningen av neurotransmittorer som är förknippade med uppkomst av smärta. Verkningsmekanismen för Botox vid symtomlindring av kronisk migrän är inte klarlagd. Prekliniska och kliniska farmakodynamiska studier indikerar att Botox dämpar perifer sensibilisering, vilket eventuellt medför att även central sensibilisering hämmas.

De huvudsakliga resultaten från de poolade effekttanalyserna efter två Botox-behandlingar administrerat med 12-veckors intervall från två kliniska fas 3-studier på kronisk migränpatienter, som under en 28 dagar lång baslinjeperiod hade åtminstone 4 episoder och ≥ 15 dagar med huvudvärk (med minst 4 timmars sammanhängande huvudvärk), där minst 50 % av dagarna var dagar med

migrän/trolig migrän, visas i tabellen nedan:

<u>Genomsnittlig förändring från baseline vid vecka 24</u>	<u>Botox</u> n=688	<u>Placebo</u> n=696	<u>p-värde</u>
Frekvens av dagar med huvudvärk	-8,4	-6,6	p < 0,001
Frekvens av dagar med måttlig/svår huvudvärk	-7,7	-5,8	p < 0,001
Frekvens av dagar med migrän/trolig migrän	-8,2	-6,2	p < 0,001
% patienter med 50 % reduktion av dagar med huvudvärk	47 %	35 %	p < 0,001
Totala kumulativa timmar med huvudvärk på dagar med huvudvärk	-120	-80	p < 0,001
Frekvens av huvudvärksepisoder	-5,2	-4,9	p=0,009
Totalpoäng på Headache Impact Test (HIT-6)	-4,8	-2,4	p < 0,001

Även om studierna inte var utformade för att visa skillnader i undergrupper, verkade behandlingseffekten mindre i undergruppen manliga patienter (n=188) och icke-kaukasier (n=137) än i hela studiepopulationen.

BLÅSSTÖRNINGAR

Överaktiv blåsa hos vuxna

Två dubbelblinda, placebokontrollerade, randomiserade, multicenter, 24 veckor långa fas 3 kliniska studier utfördes på patienter med överaktiv blåsa med symptom på urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar. Totalt ingick 1 105 patienter, som inte fick adekvat behandling med minst en antikolinergisk behandling (otillräcklig respons eller biverkningar som inte kunde tolereras), och dessa randomiserades till att få antingen 100 enheter Botox (n=557) eller placebo (n=548).

I båda studierna observerades signifikanta förbättringar jämfört med placebo i förändringen från baseline i dagligt antal inkontinensepisoder till fördel för Botox (100 enheter) vid tidpunkten för det primära effektmåttet i vecka 12 (baseline var 5,49 för Botox och 5,39 för placebo), inklusive andelen torra patienter. Med hjälp av behandlingsresponskalan (TBS, Treatment Benefit Scale), var proportionen patienter som rapporterade en positiv behandlingsrespons (deras tillstånd hade "förbättrats mycket" eller "förbättrats") signifikant högre i Botox-gruppen jämfört med placebogruppen i båda studier. Signifikanta förbättringar observerades, jämfört med placebo, även för den dagliga tätheten av episoder med miktions, trängning och nocturi. Volym som tömdes per miktions var också signifikant högre. Signifikanta förbättringar observerades i alla symptom på överaktiv blåsa från vecka 2.

Botox-behandlingen förknippades med signifikanta förbättringar, jämfört med placebo, i rapporterad hälsorelaterad livskvalitet som uppmättes i frågeformuläret I-QOL (Incontinence Quality of Life questionnaire) (inklusive undvikande och begränsande beteende, psykosociala konsekvenser och sociala hinder) och frågeformuläret KHQ (King's Health Questionnaire) (inklusive inverkan av inkontinens, rollbegränsningar, sociala begränsningar, fysiska begränsningar, personliga förhållanden, känslor, sömn/energi och allvarlighetsgrad/åtgärder för att hantera sina problem).

Ingen övergripande skillnad i effektivitet efter Botox-behandling observerades mellan patienter ≥ 65 år jämfört med < 65 år.

Nedan presenteras resultaten från de sammanslagna pivotala studierna:

Primära och sekundära effektmått vid baseline och förändring från baseline i sammanslagna pivotala studier:

	BOTOX 100 enheter (N=557)	Placebo (N=548)	p-värde
Urininkontinensfrekvens per dag*			
Genomsnittligt utgångsvärde	5,49	5,39	
Medelförändring i vecka 2	-2,85	-1,21	< 0,001
Medelförändring i vecka 6	-3,11	-1,22	< 0,001
Medelförändring i vecka 12^a	-2,80	-0,95	< 0,001
Proportion med positiv behandlingsrespons med skala för fördel vid behandling (%)			
Vecka 2	64,4	34,7	< 0,001
Vecka 6	68,1	32,8	< 0,001
Vecka 12^a	61,8	28,0	< 0,001
Miktionsepisoder per dag			
Genomsnittligt utgångsvärde	11,99	11,48	
Medelförändring i vecka 2	-1,53	-0,78	< 0,001
Medelförändring i vecka 6	-2,18	-0,97	< 0,001
Medelförändring i vecka 12^b	-2,35	-0,87	< 0,001
Trängningsepisoder per dag			
Genomsnittligt utgångsvärde	8,82	8,31	
Medelförändring i vecka 2	-2,89	-1,35	< 0,001
Medelförändring i vecka 6	-3,56	-1,40	< 0,001
Medelförändring i vecka 12^b	-3,30	-1,23	< 0,001
I-QOL (inkontinens-livskvalitet), sammanlagda poäng			
Genomsnittligt utgångsvärde	34,1	34,7	
Medelförändring i vecka 12^{bc}	+22,5	+6,6	< 0,001
KHQ (King's Health Questionnaire): Rollbegränsning			
Genomsnittligt utgångsvärde	65,4	61,2	
Medelförändring i vecka 12^{bc}	-25,4	-3,7	< 0,001
KHQ (King's Health Questionnaire): Social begränsning			
Genomsnittligt utgångsvärde	44,8	42,4	
Medelförändring i vecka 12^{bc}	-16,8	-2,5	< 0,001

* Andelen torra patienter (utan inkontinens) under vecka 12 var 27,1 % för Botox-gruppen och 8,4 % för placebogruppen. Andelen som uppnådde som minst en 75 % och 50 % minskning från baseline i inkontinensepisoder var 46,0 % och 60,5 % i Botox-gruppen jämfört med 17,7 % respektive 31,0 % i placebogruppen.

^a Primärt effektmått

^b Sekundärt effektmått

^c Fördefinierad minimalt viktig förändring från baseline var +10 poäng för I-QOL och -5 poäng för KHQ

Medianvaraktigheten för respons efter Botox-behandling, baserat på patientbegäran av ny behandling, var 166 dagar (~24 veckor). Medianvaraktigheten för respons, baserat på patientbegäran av ny behandling hos patienter som fortsatte i den öppna förlängningsstudien och fick behandling med endast Botox 100 enheter (N=438), var 212 dagar (~30 veckor).

Även om endast ett begränsat antal patienter i åldern < 40 år (n=88, 8,0 %), icke-kaukasier (n=101, 9,1 %) och män (n=135, 12,2 %) studerades i två fas 3-studier så stödde data från dessa subgrupper en

positiv behandlingseffekt. En högre incidens av biverkningar från urinretention, residualurinvolym, och pollakiuri observerades hos män jämfört med kvinnor. Resultat för de ko-primära effektmåten presenteras nedan:

Ko-primära effektmått vid baseline och förändring från baseline i manliga patienter (poolade pivotal studier):

	Botox 100 enheter (N=61)	Placebo (N=74)	p-värde
Daglig frekvens av urininkontinensperioder			
Medel baseline	5,61	4,33	
Medelförändring vid vecka 12	-1,86	-1,23	0,612
Proportion med positivt behandlings svar enligt Treatment Benefit Scale (%)			
Vecka 12	40,7	25,4	0,060

Sammanlagt 839 patienter utvärderades i en långsiktig open-label förlängningsstudie (n=758 kvinnor, n=81 män). Patienterna upplevde konsistent respons med nya behandlingar för alla effektmått. I subgruppen med 345 patienter (n=316 kvinnor, n=29 män), som nådde vecka 12 av behandlingscykel 3 så var medelminskningen av daglig frekvens av urininkontinens -3,0, -3,49 och -3,49 episoder vid vecka 12 efter den första, andra respektive tredje behandlingen med 100 enheter. Den motsvarande proportionen med ett positivt behandlings svar på Treatment benefit scale var 63,6 %, 76,9 % respektive 77,3 %.

I de pivotala studierna utvecklade ingen av de 615 patienterna neutraliserande antikroppar vid provanalys. Hos patienter med provanalys från de pivotala fas-3 studierna och de öppna förlängningsstudierna utvecklade 0 av 954 patienter (0,0 %) neutraliserande antikroppar när de fick Botox 100 enheter, och 3 av 260 patienter (1,2 %) efter att ha fått ytterligare minst en 150-enhetsdos. En av dessa tre patienter fortsatte att uppleva klinisk effekt. Jämfört med den totala populationen behandlad med Botox hade patienter som utvecklade neutraliserande antikroppar generellt sett en kortare svarstid och fick därmed oftare behandling (se avsnitt 4.4).

Överaktiv blåsa hos pediatrika patienter

Det finns begränsade effektdata från en dubbelblind, randomiserad, klinisk multicenterstudie med parallella grupper (191622-137) av patienter i åldern 12 till 17 år med överaktiv blåsa med symptom på urininkontinens. Totalt 55 (av de planerade 108) patienter med otillräckligt svar på eller intolerans mot åtminstone ett antikolinergt läkemedel inkluderades i studien, vilket ledde till en otillräcklig provstorlek för att kunna dra några slutsatser om effektivitet i den här populationen. Patienterna randomiserades till att få 25 enheter, 50 enheter eller 100 enheter, utan att dosen översteg 6 enheter/kg kroppsvikt, med N = 18 för Botox 25 enheter, N = 17 för Botox 50 enheter och N = 20 för Botox 100 enheter. Patienterna fick anestetika före administrering av läkemedlet baserat på lokal praxis. Alla patienter fick allmän anestesi eller vaken sedering.

Resultat för primära och sekundära effektmått vid baseline och förändring från baseline i en dubbelblind klinisk studie med parallella grupper

	Botox 100 enheter N = 20	Botox 50 enheter N = 17	Botox 25 enheter N = 18	p-värde Botox 100 vs. 25 enheter	p-värde Botox 50 vs. 25 enheter
Daglig urin-inkontinens-frekvens på dagtid^a Genomsnittligt utgångsvärde Genomsnittlig förändring* i vecka 12** (95 % KI)	3,6 -2,3 (-3,8; -0,9)	3,5 -1,0 (-2,6; 0,7)	5,3 -1,4 (-3,0; 0,2)	0,3802	0,7330
Andel patienter med minst 50 % minskning från baseline i daglig urin-inkontinens-frekvens på dagtid^b (%) Vecka 12 ^c (95 % KI)	80,0 (56,3; 94,3)	47,1 (23,0; 72,2)	50,0 (26,0; 74,0)	0,0472	0,9924
Positiv behandlings-respons ("förbättrats mycket" eller "förbättrats")^b (%) Vecka 12 ^c (95 % KI)	68,4 (43,5; 87,4)	70,6 (44,0; 89,7)	52,9 (27,8; 77,0)	0,6092	0,4824

Miktions-episoder per dag på dagtid^b Genomsnittligt utgångsvärde Genomsnittlig förändring* i vecka 12** (95 % KI)	8,1 -1,0 (-3,0; 1;0)	8,5 0,3 (-1,7; 2,4)	11,2 -1,8 (-3,9; 0,2)	0,5743	0,1451
Trängnings-episoder per dag på dagtid^b Genomsnittligt utgångsvärde Genomsnittlig förändring* i vecka 12** (95 % KI)	4,4 -2,2 (-4,1; -0,3)	5,4 -1,8 (-3,8; 0,2)	7,5 -1,9 (-3,9; 0,2)	0,8206	0,9604

KI = Konfidensintervall

* Förändring av minsta kvadrat (LS)-medelvärden från baseline, behandlingsskillnad, 95 % KI och p-värde baseras på en ANCOVA-modell med värdet vid baseline som kovariat och behandlingsgrupp som faktor. Värdena som överfördes från den senaste observationen användes för att analysera den primära effektvariabeln.

** Primär tidpunkt.

a. Primär variabel.

b. Sekundär variabel.

c. P-värdena erhöles från ett Cochran-Mantel-Haenszel-test som stratifierades efter baseline inkontinensepisoder med urineringssträngningar på dagtid (≤ 6 eller > 6). Exakt (Clopper-Pearson) 95 % KI konstrueras med binomialfördelning.

Av de 55 pediatrika patienter med negativt resultat för bindande antikroppar eller neutraliserande antikroppar vid baseline och åtminstone ett mätbart värde efter baseline i en randomiserad, dubbelblind studie utvecklade ingen av patienterna neutraliserande antikroppar efter administrering av 25–100 enheter Botox.

Urininkontinens hos vuxna på grund av neurogen överaktiv detrusor

Pivotala fas 3-studier

Två dubbelblinda, placebokontrollerade, randomiserade, multicenter fas 3-studier utfördes på patienter med urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor som antingen kunde kasta vatten spontant eller använde kateter. Totalt ingick 691 patienter med ryggmärgsskada eller multipel skleros och som inte fick adekvat behandling med minst ett antikolinergt läkemedel. Dessa patienter randomiserades till att få antingen 200 enheter Botox (n=227), 300 enheter Botox (n=223) eller placebo (n=241).

I båda fas 3-studierna observerades signifikanta förbättringar jämfört med placebo på den primära effektvariabeln i förändring från baseline i antalet inkontinensperioder per vecka till fördel för Botox (200 enheter och 300 enheter) vid tidpunkten för det primära effektmåttet i vecka 6, inklusive andelen torra patienter. Signifikanta förbättringar observerades i urodynamiska parametrar inklusive ökning av högsta cystometrisk kapacitet och minskning av högsta detrusortryck under den första ofrivilliga detrusorkontraktionen. Även signifikanta förbättringar observerades, jämfört med placebo, i rapporterad specifik hälsorelaterad livskvalitet hos patienter med inkontinens och som uppmättes i frågeformuläret I-QOL (inklusive undvikande och begränsande beteende, psykosociala konsekvenser och sociala hinder). Inga ytterligare fördelar med 300 enheter jämfört med 200 enheter Botox påvisades, och en gynnsammare säkerhetsprofil observerades med Botox 200 enheter.

Nedan presenteras resultaten från de sammanslagna pivotala studierna:

Primära och sekundära effektmått vid baseline och förändring från baseline i sammanslagna

pivotala studier:

	Botox 200 enheter (N=227)	Placebo (N=241)	p-värde
Urininkontinensfrekvens per vecka*			
Genomsnittligt utgångsvärde	32,4	31,5	
Medelförändring i vecka 2	-17,7	-9,0	p<0,001
Medelförändring i vecka 6^a	-21,3	-10,5	p<0,001
Medelförändring i vecka 12	-20,6	-9,9	p<0,001
Högsta cystometriska kapacitet (ml)			
Genomsnittligt utgångsvärde	250,2	253,5	
Medelförändring i vecka 6^b	+153,6	+11,9	p<0,001
Högsta detrusortryck under 1:a ofrivilliga detrusorkontraktion (cmH₂O)			
Genomsnittligt utgångsvärde	51,5	47,3	
Medelförändring i vecka 6^b	-32,4	+1,1	p<0,001
Totaluppmätt livskvalitet vid inkontinens^{c,d}			
Genomsnittligt utgångsvärde	35,37	35,32	
Medelförändring i vecka 6^b	+25,89	+11,15	p<0,001
Medelförändring i vecka 12	+28,89	+8,86	p<0,001

* Andelen torra patienter (utan inkontinens) under vecka 6 var 37 % i gruppen som fick 200 enheter Botox och 9 % med placebo. Andelen som uppnådde som minst en 75 % minskning från baseline i inkontinensepisoder var 63 % respektive 24 %. Andelen som uppnådde som minst en 50 % minskning från baseline var 76 % respektive 39 %.

^a Primärt effektmått

^b Sekundärt effektmått

^c Totalpoängen för I-QOL sträcker sig från 0 (mest problem) till 100 (inga problem alls).

^d Förspecificerad minsta viktiga skillnad (MID) för totalpoängen för I-QOL var 8 poäng baserat på MID beräknat till 4-11 poäng rapporterades hos patienter med neurogen överaktiv detrusor i de pivotala studierna.

Medianvaraktigheten för respons i de två pivotala studierna, baserat på patientbegäran om ny behandling, var 256-295 dagar (36-42 veckor) för gruppen med en dos på 200 enheter jämfört med 92 dagar (13 veckor) med placebo. Medianvaraktigheten för respons, baserat på patientbegäran om ny behandling, hos patienter som fortsatte i den öppna förlängningsstudien och som fick behandling med endast Botox 200 enheter (N=174), var 253 dagar (~36 veckor).

Patienterna fick konsekvent respons på ny behandling för alla effektmått.

I de pivotala studierna utvecklade ingen av de 475 patienterna med neurogen överaktiv detrusor neutraliserande antikroppar vid provanalys. Hos patienter med provanalys under utvecklingsprogrammet (inklusive den öppna förlängningsstudien) utvecklades neutraliserande antikroppar hos 3 av 300 patienter (1,0 %) efter att ha fått doser med endast Botox 200 enheter, och hos 5 av 258 patienter (1,9 %) efter att ha fått minst en dos med 300 enheter. Fyra av dessa åtta patienter fortsatte att uppleva klinisk effekt. Jämfört med den totala populationen behandlad med Botox hade patienter som utvecklade neutraliserande antikroppar generellt sett en kortare svarstid och fick därmed oftare behandling (se avsnitt 4.4).

Studie efter marknadsföringsgodkännandet

En placebokontrollerad, dubbelblind studie efter godkännandet utfördes på patienter med multipel skleros (MS) med urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor, som inte var tillräckligt stabila på minst ett antikolinergikum och inte var kateteriserade vid baseline. Dessa patienter randomiserades till att få antingen 100 enheter Botox (N=66) eller placebo (N=78).

Signifikant förbättring jämfört med placebo i den primära effektvariabeln avseende förändring från

baseline i antalet inkontinensepisoder per dag, sågs för Botox (100 enheter) vid den primära tidpunkten för effekt i vecka 6, inklusive procentandelen torra patienter. Signifikant förbättring i urodynamiska parametrar och ”Incontinence Quality of Life” (I-QOL) frågeformulär, inklusive undvikande/begränsat beteende, psykosocial påverkan och social förlägenhet observerades också.

Resultat från studien efter marknadsföringsgodkännande redovisas nedan:

Primära och sekundära effektmått vid baseline och förändring från baseline i en studie efter godkännandet av Botox 100 enheter hos MS patienter som inte var kateteriserade vid baseline:

	Botox 100 enheter (N=66)	Placebo (N=78)	p-värde
Urininkontinensfrekvens per dag*			
Genomsnittligt utgångsvärde	4,2	4,3	
Medelförändring i vecka 2	-2,9	-1,2	p<0,001
Medelförändring i vecka 6^a	-3,3	-1,1	p<0,001
Medelförändring i vecka 12	-2,8	-1,1	p<0,001
Högsta cystometriska kapacitet (ml)			
Genomsnittligt utgångsvärde	246,4	245,7	
Medelförändring i vecka 6^b	+127,2	-1,8	p<0,001
Högsta detrusortryck under 1:a ofrivilliga detrusorkontraktion (cmH₂O)			
Genomsnittligt utgångsvärde	35,9	36,1	
Medelförändring i vecka 6^b	-19,6	+3,7	p=0,007
Totaluppmätt livskvalitet vid inkontinens^{c,d}			
Genomsnittligt utgångsvärde	32,4	34,2	
Medelförändring i vecka 6^b	+40,4	+9,9	p<0,001
Medelförändring i vecka 12	+38,8	+7,6	p<0,001

* Procentandelen torra patienter (utan inkontinens) under vecka 6 var 53,0 % i gruppen som fick 100 enheter Botox och 10,3 % med placebo.

^a Primärt effektmått

^b Sekundärt effektmått

^c Total poängen för I-QOL sträcker sig från 0 (mest problem) till 100 (inga problem alls).

^d Förspecificerad minsta viktiga skillnad (MID) för totalpoängen för I-QOL var 11 poäng baserat på MID beräknat till 4-11 poäng hos patienter med neurogen överaktiv detrusor.

Medianvaraktigheten för respons i studien, baserat på patientbegäran om ny behandling, var 362 dagar (~52 veckor) för gruppen Botox 100 enhetsdoser jämfört med 88 dagar (~13 veckor) för placebo.

Neurogen överaktiv detrusor hos pediatrika patienter

En klinisk, dubbelblind, randomiserad, multicenterstudier med jämförelsegrupp (191622-120) utfördes på patienter som var mellan 5 och 17 år, hade urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor förknippad med ett neurologiskt tillstånd och som använde ren intermittent katetrering. Totalt 113 patienter (varav 99 hade spinal dysrafi, såsom spina bifida, 13 hade ryggmärgsskada och 1 hade transversell myelit) med otillräckligt svar på eller intolerans mot åtminstone ett antikolinergt läkemedel randomiserades till att få 50 enheter, 100 enheter eller 200 enheter, utan att dosen översteg 6 enheter/kg kroppsvikt. Patienter vars dos understeg den randomiserade dosen på grund av den maximala gränsen på 6 enheter/kg kroppsvikt placerades i den närmaste dosgruppen för analys; N = 38, N = 45, och N = 30 för 50 enheter Botox, 100 enheter Botox respektive 200 enheter Botox. Patienter fick anestetika före administrering av läkemedlet på grund av åldern och enligt lokal praxis. 109 patienter (97,3 %) genomgick allmän anestesi eller vaken sedering (krav för patienter < 12 år) och 3 patienter (2,7 %) fick lokalbedövning (endast tillåtet för patienter ≥ 12år).

Daglig urininkontinensfrekvens på dagtid, urinvolym vid första kate triseringen på morgonen samt högsta detrusortrycket under lagringsfasen (cmH₂O) vid baseline och förändring från baseline i en dubbelblind, klinisk studie med jämförelsegrupp

	Botox 200 enheter (N = 30)	Botox 100 enheter (N = 45)	Botox 50 enheter (N = 38)	p- värde *	p- värde *
				Botox 200 vs. 50 enheter	Botox 100 vs. 50 enheter
Daglig urininkontinensfrekvens på dagtid^a					
Genomsnittligt utgångsvärde (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Medelförändring* i vecka 2	-1,1	-1,0	-1,2		
Medelförändring i vecka 6** (95 % KI)	-1,3 (-1,8; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	0,9123	0,9949
Medelförändring* i vecka 12	-0,9	-1,4	-1,2		
Urinvolym vid första kate triseringen på morgonen (ml)^b					
Genomsnittligt utgångsvärde (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Medelförändring* i vecka 2	63,2	29,4	31,6		
Medelförändring i vecka 6** (95 % KI)	87,5 (52,1; 122,8)	34,9 (7,9; 61,9)	21,9 (-7,2; 51,1)	0,0055	0,5117
Medelförändring* i vecka 12	45,2	55,8	12,9		
Högsta detrusortryck under lagringsfasen (cmH₂O)^b					
Genomsnittligt utgångsvärde (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Medelförändring* i vecka 6** (95 % KI)	-27,3 (-36,4; -18,2)	-20,1 (-27,3 -12,8)	-12,9 (-20,4; -5,3)	0,0157	0,1737

KI = Konfidensintervall, SD = Standardavvikelse

* Förändring av minsta kvadrat (LS)-medelvärden och 95 % KI och p-värden baserar sig på en ANCOVA-modell med värdet vid baseline som kovariat och behandlingsgrupp, ålder (< 12 år eller ≥ 12 år), urininkontinensfrekvens på dagtid (≤ 6 eller > 6) vid baseline och antikolinerg behandling (ja/nej) vid baseline

som faktorer.

** Primär tidpunkt

^a Primärt effektmått

^b Sekundärt effektmått

Baserat på patientens begäran om ny behandling var medianlängden för svar i denna studie 214,0 (31 veckor), 169,0 (24 veckor) och 207 dagar (30 veckor) för 50 enheter Botox, 100 enheter Botox respektive 200 enheter Botox.

Av 99 pediatrika patienter med negativt resultat för bindande antikroppar eller neutraliserande antikroppar vid baseline och åtminstone ett mätbart värde i en randomiserad dubbelblind studie och i en dubbelblind förlängningsstudie utvecklade ingen av patienterna neutraliserande antikroppar efter administrering av 50–200 enheter Botox.

AXILLÄR HYPERHIDROS

Primär hyperhidros i axillerna

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

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

Erfarenhet från kliniska prövningar av användning av Botox för primär hyperhidros i axillerna hos ungdomar mellan 12 och 18 år är begränsad. En singel, ettårig, okontrollerad säkerhetsstudie med upprepad dosering har utförts på amerikanska ungdomar mellan 12 och 17 år (n=144) med allvarlig primär hyperhidros i axillerna. Deltagarna var primärt flickor (86,1 %) och av kaukasisk härkomst (82,6 %). Deltagarna behandlades med en dos på 50 enheter per axill och en total dos på 100 enheter per patient per behandling. Det har dock inte utförts några dosstudier på ungdomar och någon dosrekommendation kan därför inte ges. Effekt och säkerhet av Botox i denna åldersgrupp har därför inte kunnat säkerställas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper för den aktiva substansen:

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

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

Egenskaper vid användning hos patienter:

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionsstudier

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

Fertilitet och reproduktion

NOEL avseende reproduktion efter i.m. injektion av BOTOX var 4 enheter/kg hos hanråttor och 8 enheter/kg hos honråttor. Högre doser var förknippade med en dosberoende sänkning av fertiliteten. Förutsatt att befruktning inträffade fanns det inga negativa effekter på antal eller livsduglighet hos embryon avlade av behandlade han- eller honråttor.

Övriga studier

Förutom reproduktionstoxikologin har följande prekliniska säkerhetsstudier genomförts med Botox: akut toxicitet, toxicitet efter upprepad injektion, lokal tolerans, mutagenitet, antigenicitet, blandbarhet med humant blod. Dessa studier avslöjade ingen speciell risk för människa vid kliniskt relevanta doser.

I en studie där unga råttor fick intramuskulär injektion av Botox varannan vecka i 3 månader från postnatal dag 21 med doser på 8, 16 eller 24 enheter/kg, observerades förändringar i benstorlek/geometri relaterat till minskning av bentäthet och benmassa sekundärt till ringa användning av extremitet, brist på muskelsammandragning och minskning av ökning av kroppsvikten. Förändringarna var mindre allvarliga vid lägsta testade dos, med tecken på reverserbarhet vid alla dosnivåer. Dosen hos unga djur (8 enheter/kg) som inte gav upphov till toxiska effekter liknar den maximala dosen för vuxna (400 enheter) och är lägre än den maximala pediatrika dosen (340 enheter) baserad på kroppsvikt (kg).

Ingen systemisk toxicitet observerades efter en enstaka injektion på < 50 enheter/kg Botox i detrusorn hos råttor. För att simulera oavsiktlig injektion administrerades en enstaka dos med Botox (~7 enheter/kg) i prostatiska uretra och proximala rektum, sädesblåsan och urinblåsväggen eller livmodern hos apor (~3 enheter/kg) utan kliniska biverkningar. I en studie med upprepad dos i detrusorn (4 injektioner) under 9 månader observerades ptos vid 24 enheter/kg och dödsfall observerades vid doser \geq 24 enheter/kg. Degeneration/regeneration av myofiber observerades i skelettmuskler hos djur som gavs en dos på 24 enheter/kg. Dessa myopatiska förändringar ansågs som sekundära effekter till systemisk exponering. Degeneration av myofiber observerades hos sett djur som gavs en dos på 12 enheter/kg. Det här djurets skada hade minimal svårighetsgrad och ansågs inte ha samband med några kliniska manifestationer. Det kunde inte med säkerhet fastställas om det hade något samband med Botox-behandlingen. Dosen på 12 enheter/kg motsvarar en tre gånger större exponering för Botox än den rekommenderade kliniska dosen på 200 enheter för urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor (baserad på person med en vikt på 50 kg).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin
Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Styrkebestämningar har visat att produkten kan förvaras i upp till 5 dagar vid 2°C-8°C efter beredning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C-8°C, om inte beredning/spädning (etc.) har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C) eller i djupfryst tillstånd (-5°C till -20°C)
Förvaringsanvisningar för färdigberedd lösning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Botox 50 Allergan-enheter

Klar glasflaska typ I med nominell kapacitet på 5 ml, försedd med gummikork av klorbutyl och barnsäker aluminiumförsegling.

Botox 100 Allergan-enheter och Botox 200 Allergan-enheter

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

Varje förpackning innehåller 1, 2, 3, 6 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av injektionslösningen och färdigställande av injektionssprutan bör ske över pappershanddukar med plastunderlägg för att fånga upp eventuellt spill.

Botox får enbart lösas upp med steril fysiologisk natriumkloridlösning utan konserveringsmedel (natriumklorid 0,9 % injektionsvätska). Lämplig mängd spädningsvätska dras upp i en injektionsspruta. Se avsnitt 4.2 för spädningsinstruktioner.

Om olika flaskstorlekar av Botox används som del av en injektionsbehandling måste försiktighet iakttas så att korrekt mängd spädningsvätska används för att lösa ett specifikt antal enheter per 0,1 ml. Mängden spädningsvätska varierar mellan Botox 50 Allergan-enheter, Botox 100 Allergan-enheter och Botox 200 Allergan-enheter. Varje spruta ska märkas i enlighet med detta.

Då Botox denatureras av skumbildning eller liknande häftig omrörning, skall spädningsvätskan sprutas in i injektionsflaskan försiktigt. Injektionsflaskan skall kasseras om den inte innehåller ett vakuum som drar lösningen in i injektionsflaskan. Färdigberedd Botox är en klar, färglös till svagt gul lösning

utan partiklar. Före användning skall man kontrollera visuellt att den färdigblandade lösningen är en klar vätska som inte innehåller partiklar. Efter beredning i injektionsflaskan kan Botox förvaras i kylskåp (2-8°C) i upp till 24 timmar före användning. Datum och tidpunkt för upplösning skall anges på etiketten. Om Botox ytterligare utspädes i en spruta för injektion i detrusorn, ska den användas omedelbart. Denna produkt är enbart avsedd för engångsbruk och all oanvänd lösning ska kasseras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Oy
Lokvägen 11 T 132
00520 Helsingfors
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Botox 50 Allergan-enheter: 25162
Botox 100 Allergan-enheter: 15424
Botox 200 Allergan-enheter: 28146

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Botox 50 Allergan-enheter: 2000-06-16 / 2009-02-28
Botox 100 Allergan-enheter: 2000-06-16 / 2009-02-28
Botox 200 Allergan-enheter: 2010-04-29/ 2013-01-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.04.2024