

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

BOTOX 100 Allergan jedinica, prašak za otopinu za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Botulinski toksin tip A\*, 100 Allergan jedinica / bočici.

\* iz *Clostridium botulinum* tip A (soj Hall)

Jedinice botulinskog toksina nisu zamjenjive s jedinicama drugih lijekova iste djelatne tvari.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Bijeli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

BOTOX je indiciran za zbrinjavanje:

#### Neuroloških poremećaja:

- **Fokalnog spasticiteta** kombiniranog s dinamičkim ekvinus deformitetom stopala zbog spasticiteta u ambulantnih **pedijatrijskih bolesnika s cerebralnom paralizom**, u dobi od 2 godine i starijih.
- **Fokalnog spasticiteta** ručnog zgloba i šake kod odraslih bolesnika nakon moždanog udara.
- **Blefarospazma, hemifacijalnog spazma** i povezanih fokalnih distonija.
- **Cervikalne distonije** (spazmodični tortikolis).
- Olakšavanje simptoma kod odraslih koji ispunjavaju kriterije za **kroničnu migrenu** (glavobolje  $\geq 15$  dana u mjesecu od kojih je najmanje 8 dana s migrenom) u bolesnika kod kojih nema adekvatnog odgovora ili koji ne podnose lijekove za profilaksu migrene (vidjeti dio 4.4).

#### Poremećaja mokraćnog mjehura:

- **idiopatske prekomjerne aktivnosti mokraćnog mjehura** sa simptomima urinarne inkontinencije, hitnosti i učestalog mokrenja u odraslih bolesnika koji imaju neodgovarajući odgovor ili intoleranciju na liječenje antikolinergičkim lijekovima
- urinarne inkontinencije u odraslih s **prekomjernom neurogenom aktivnošću detruzora**, nastale kao posljedica neurogenog mokraćnog mjehura zbog stabilne subcervikalne ozljede leđne moždine ili multiple skleroze.

## Poremećaja kože i kožnih privjesaka

- Trajne i teške primarne **hiperhidroze aksile**, koja ometa svakodnevne aktivnosti, a rezistentna je na topikalno liječenje.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Jedinice botulinskog toksina nisu međusobno zamjenjive s jedinicama botulinskog toksina drugih lijekova iste djelatne tvari. Doze preporučene u Allergan jedinicama različite su od drugih pripravaka koji sadrže botulinski toksin.

### Stariji bolesnici

Doziranje kod starijih bolesnika jednako je kao i kod mlađih odraslih osoba. Inicijalno doziranje treba započeti najnižom preporučenom dozom za specifičnu indikaciju. Stariji bolesnici sa značajnim bolestima u anamnezi i lijekovima u istodobnoj primjeni, moraju se liječiti s oprezom.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost BOTOX-a u liječenju pojedinih indikacija nije dokazana u djece i adolescenata ispod dobnih granica prikazanih u tablici ispod. Nema dostupnih podataka.

• Blefarospazam/hemifacijalni spazam	12 godina
• Cervikalna distonija	12 godina
• Spasticitet gornjih udova povezan s moždanim udarom	18 godina
• Kronična migrena (CM)	18 godina
• Prekomjerna aktivnost mokraćnog mjehura (OAB) i neurogena prekomjerna aktivnost detruzora (NDO)	18 godina
• Primarna aksilarna hiperhidroza	12 godina (ograničeno iskustvo u adolescenata između 12 i 17 godina)

### Sljedeće informacije su važne:

**Ukoliko se koriste bočice BOTOXA s različitim brojem jedinica tijekom jednog tretmana, treba paziti da se koristi točna količina otapala kada se rekonstituira određen broj jedinica po 0,1 ml. Količina otapala različita je za BOTOX 50 Allergan jedinica, za BOTOX 100 Allergan jedinica i za BOTOX 200 Allergan jedinica. Svaka štrcaljka mora biti odgovarajuće označena.**

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve jačine (bočice s različitim brojem jedinica).

BOTOX se smije rekonstituirati samo sa sterilnom 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijeva klorida za injekciju. Odgovarajuća količina otapala (vidjeti tablicu razrjeđenja dolje) mora se uvući u štrcaljku.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu primjenu i svu neupotrijebljenu otopinu nužno je odgovarajuće zbrinuti.

Za upute o uporabi te odgovarajuće mjere za rukovanje i zbrinjavanje bočica vidjeti dio 6.6.

**Tablica razrjeđivanja za bočice koje sadrže BOTOX 100 Allergan jedinica za sve indikacije osim poremećaja mokraćnog mjehura:**

	bočica od 100 jedinica
<b>Konačna doza (Jedinice po 0,1 ml)</b>	<b>Količina otapala (natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%) otopina za injekciju) dodana u bočicu od 100 jedinica</b>
<b>20 Jedinica</b>	0,5 ml
<b>10 Jedinica</b>	1 ml
<b>5 Jedinica</b>	2 ml
<b>2,5 Jedinica</b>	4 ml
<b>1,25 Jedinica</b>	8 ml

**Prekomjerna aktivnost mokraćnog mjehura**

**Preporuke za razrjeđivanje primjenom bočice od 100 jedinica**

- Rekonstituirajte bočicu od 100 jedinica BOTOX-a s 10 ml 0,9% otopine natrijeva klorida bez konzervansa i lagano promiješajte.
- Uvucite 10 ml iz bočice u štrcaljku od 10 ml.

Na kraju ćete imati štrcaljku od 10 ml koja sadrži ukupno 100 jedinica rekonstituiranog BOTOX-a. Upotrijebite odmah nakon rekonstitucije u štrcaljki. Zbrinite svu neiskorištenu otopinu 0,9% natrijeva klorida.

**Urinarna inkontinencija zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora**

**Preporuke za razrjeđivanje primjenom dvije bočice od 100 jedinica**

- Rekonstituirajte dvije bočice od 100 jedinica BOTOX-a, svaku sa 6 ml 0,9% otopine natrijeva klorida bez konzervansa i lagano promiješajte bočice.
- Uvucite 4 ml iz svake bočice u dvije štrcaljke od 10 ml.
- Uvucite preostalih 2 ml iz svake bočice u treću štrcaljku od 10 ml.
- Završite rekonstituciju dodavanjem 6 ml 0,9% otopine natrijeva klorida bez konzervansa u svaku od tri štrcaljke od 10 ml i lagano promiješajte.

Na kraju ćete imati tri štrcaljke od 10 ml otopine koje ukupno sadrže 200 jedinica rekonstituiranog BOTOX-a. Upotrijebite ih odmah nakon rekonstitucije u štrcaljki. Zbrinite svu neiskorištenu otopinu 0,9% natrijeva klorida.

**Način primjene**

Pogledati posebne upute za svaku indikaciju opisanu ispod.

BOTOX smije primijeniti samo liječnik s odgovarajućim kvalifikacijama i iskustvom u liječenju i uporabi potrebne medicinske opreme.

Općenito, valjana optimalna doza i broj mjesta injekcije po mišiću nisu točno utvrđeni za sve indikacije. U tim slučajevima, liječnik mora propisati režim liječenja prema individualnim potrebama. Optimalnu dozu potrebno je odrediti titracijom, no ne smije se prekoračiti preporučena maksimalna doza.

### **NEUROLOŠKI POREMEĆAJI:**

#### *Fokalni spasticitet povezan s dječjom cerebralnom paralizom*

- Preporučene igle:** Sterilne igle veličine 23–26 G/0,60 do 0,45 mm
- Vodič za primjenu:** Primjenjuje se kao razdijeljena doza pojedinačnim injekcijama u medijalne i lateralne glave zahvaćenog gastrocnemius mišića
- Preporučena doza:** Hemiplegija: početna preporučena doza je 4 jedinice/kg tjelesne težine u zahvaćeni ekstremitet  
Diplegija: početna preporučena ukupna doza je 6 jedinica/kg tjelesne težine ravnomjerno raspodijeljena na zahvaćene ekstremitete
- Maksimalna ukupna doza:** 200 jedinica
- Dodatne informacije:** Klinički znakovi poboljšanja općenito se javljaju unutar dva tjedna od injiciranja. Ponovljena doza smije se primijeniti nakon smanjenja kliničkog učinka prethodnog injiciranja, ali ne učestalije od svaka tri mjeseca. Doziranje je moguće prilagoditi da se postigne vremenski interval od najmanje šest mjeseci između tretmana.

#### *Fokalni spasticitet gornjih udova povezan s moždanim udarom*

- Preporučene igle:** sterilne igle veličine 25, 27 ili 30 G za superficijalne mišiće, a duže igle za dublju muskulaturu.
- Vodič za primjenu:** Za lokalizaciju zahvaćenih mišića mogu biti korisne tehnike elektromiografskog navođenja ili tehnike stimulacije živaca. Više mjesta injiciranja BOTOX-a omogućuje ravnomjerniji kontakt s inerviranim područjima mišića, što je osobito korisno kod većih mišića.
- Preporučena doza:** Točno doziranje i broj mjesta injiciranja moraju se prilagoditi individualno prema veličini, broju i lokaciji zahvaćenih mišića, težini spasticiteta, prisutnosti lokalne mišićne slabosti i odgovoru bolesnika na prethodno liječenje.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjenjivane su sljedeće doze:

<b>Mišić</b>	<b>Sveukupna doza: Broj mjesta injiciranja</b>
Flexor digitorum profundus	15 do 50 jedinica; 1 do 2 mjesta
Flexor digitorum sublimis	15 do 50 jedinica; 1 do 2 mjesta
Flexor carpi radialis	15 do 60 jedinica; 1 do 2 mjesta
Flexor carpi ulnaris	10 do 50 jedinica; 1 do 2 mjesta
Adductor Pollicis	20 jedinica; 1 do 2 mjesta
Flexor Pollicis Longus	20 jedinica; 1 do 2 mjesta

**Maksimalna ukupna doza:** U kontroliranim i otvorenim nekontroliranim kliničkim studijama primjenjivane su doze između 200 i 240 jedinica BOTOX-a podijeljenih između odabranih mišića po tretmanu. Ponovljeno injiciranje ne smije biti u razmaku manjem od 12 tjedana.

**Dodatne informacije:** U kontroliranim kliničkim studijama bolesnici su nakon jednokratnog tretmana praćeni tijekom 12 tjedana. Poboljšanje mišićnog tonusa javilo se unutar dva tjedna s maksimumom učinka unutar četiri do šest tjedana nakon injekcije. U otvorenoj nekontroliranoj kontinuiranoj studiji većina bolesnika podvrgnuta je ponovnom injiciranju 12 do 16 tjedana nakon prethodne primjene kada se smanjio učinak na mišićni tonus. Ovi bolesnici su primili do četiri injekcije s maksimalnom kumulativnom dozom od 960 jedinica tijekom 54 tjedna. Ako liječnik smatra da je to prikladno, ponovljena se doza može primijeniti kada se smanji učinak prethodnog injiciranja. Stupanj i uzorak mišićnog spasticiteta u vrijeme ponovnog injiciranja mogu zahtijevati promjenu doze BOTOX-a i mišića u koje je potrebno injicirati. Uvijek se primjenjuje najmanja učinkovita doza.

*Blefarospazam/hemifacijalni spazam*

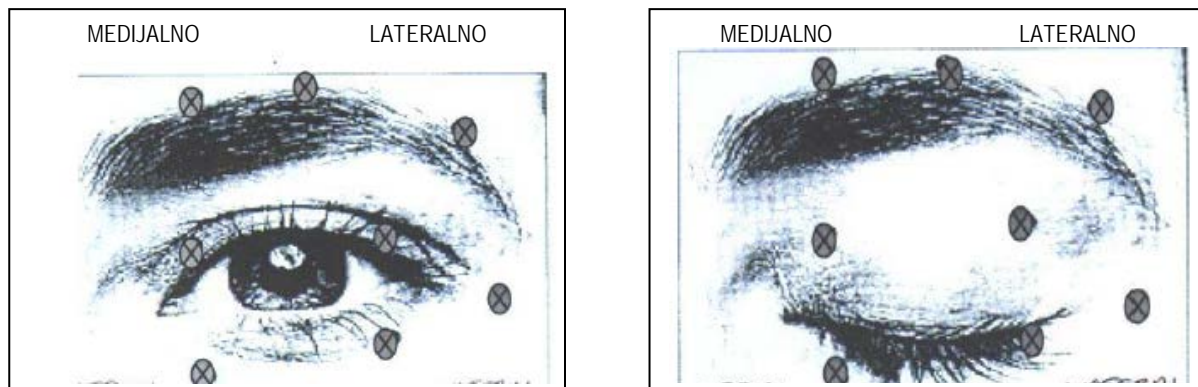
**Preporučene igle:** sterilne igle veličine 27–30 G/0,40–0,30 mm

**Vodič za primjenu:** Elektromiografsko navođenje nije potrebno

**Preporučena doza:** Početna preporučena doza je 1,25 do 2,50 jedinica koja se injicira u medijalni i lateralni dio orbicularis oculi gornje vjeđe i lateralni dio orbicularis oculi donje vjeđe. Ako spazam u sljedećim područjima ometa vid, ona mogu biti dodatna mjesta gdje se može injicirati, a to su područje obrva, lateralni dio orbicularisa ili gornje područje lica.

**Maksimalna ukupna doza:** Početna doza ne smije biti veća od 25 jedinica po oku. Ukupna doza primijenjena kod blefarospazma ne smije biti veća od 100 jedinica svakih 12 tjedana.

**Dodatne informacije:** Treba izbjegavati injiciranje blizu levatora palpebrae superioris, da se smanji komplikacija spuštanja vjeđe. Treba izbjegavati injekcije u medijalni dio donje vjeđe, čime se smanjuje difuzija u donji kosi mišić, što može smanjiti komplikaciju pojave diplopije. U slikovnim prikazima naznačena su moguća mjesta injiciranja:



Općenito, početni učinak nakon injekcije vidljiv je unutar tri dana i doseže maksimum jedan do dva tjedna nakon početka liječenja. Učinak svakog liječenja traje približno tri mjeseca, nakon čega se prema potrebi može ponoviti postupak. Ukoliko se ocijeni da je odgovor na prvobitno liječenje nedostatan, kod ponavljanja liječenja doza se može povećati do dvostruke doze. Međutim, injiciranjem doze veće od 5 jedinica po mjestu primjene, čini se da se ne dobivaju mnogo bolji učinci. Nije ustanovljena dodatna korist liječenja učestalijeg od svaka tri mjeseca.

Bolesnici s hemofacijalnim spazmom ili poremećajima VII. živca moraju biti liječeni kao kod unilateralnog blefarospazma i prema potrebi injiciranjem u druge facijalne mišiće koji su zahvaćeni.

### *Cervikalna distonija*

**Preporučene igle:** sterilne igle odgovarajuće veličine (uglavnom 25–30 G/0,50 do 0,30 mm).

**Vodič za primjenu:** U kliničkim ispitivanjima liječenja cervikalne distonije obično se primjenjuje injekcija BOTOX-a u sljedeće mišić(e): sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalenus, splenius capitis, semispinalis, longissimus i/ili musculus trapezius. Popis mišića time nije konačan, s obzirom na to da svaki mišić potreban za kontrolu položaja glave može biti zahvaćen i može zahtijevati tretman.

Mišićna masa te stupanj hipertrofije ili atrofije faktori su koje se mora uzeti u obzir kada se određuje odgovarajuća doza. Obrasci aktivacije mišića mogu se spontano mijenjati kod cervikalne distonije bez promjena u kliničkoj slici distonije.

U slučaju bilo kakve poteškoće u izolaciji pojedinih mišića, injiciranje se mora provesti uz elektromiografsku pomoć.

**Preporučena doza:**

U prvom terapijskom tretmanu ne smije se sveukupno primijeniti više od 200 jedinica, sa stupnjevitom prilagodbom u sljedećim terapijskim tretmanima ovisno o početnom odgovoru.

U početnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima za utvrđivanje sigurnosti i djelotvornosti kod cervikalne distonije, doze rekonstituiranog BOTOX-a kretale su se u rasponu od 140 do 280 jedinica. U novijim ispitivanjima raspon doza bio je od 95 do 360 jedinica (s približnom srednjom vrijednošću od oko 240 jedinica). Kao i kod svakog farmakološkog liječenja, početno liječenje kod bolesnika koji prethodno nisu liječeni mora biti najnižom učinkovitom dozom. Ne smije se primijeniti doza veća od 50 jedinica na jedno mjesto. Za sternomastoidni mišić doza ne smije biti veća od 100 jedinica. Da bi se što više smanjila incidencija disfagije, u sternomastoidni se mišić ne smije injicirati bilateralno.

**Maksimalna ukupna doza:** Ne smije se prekoračiti ukupna doza od 300 jedinica po jednom tretmanu. Optimalan broj mjesta injiciranja ovisi o veličini mišića. Ne preporučuju se tretmani u razmacima manjim od 10 tjedana.

**Dodatne informacije:** Poboljšanje kliničkog stanja općenito se javlja unutar prva dva tjedna nakon injekcije. Maksimalno kliničko poboljšanje vidljivo je oko šest tjedana nakon injiciranja. Prema kliničkim studijama trajanje poboljšanja znatno varira (od 2 do 33 tjedna) s prosječnim trajanjem od oko 12 tjedana.

*Kronična migrena*

**Preporučene igle:** sterilne 30G igle od 0,5 inča

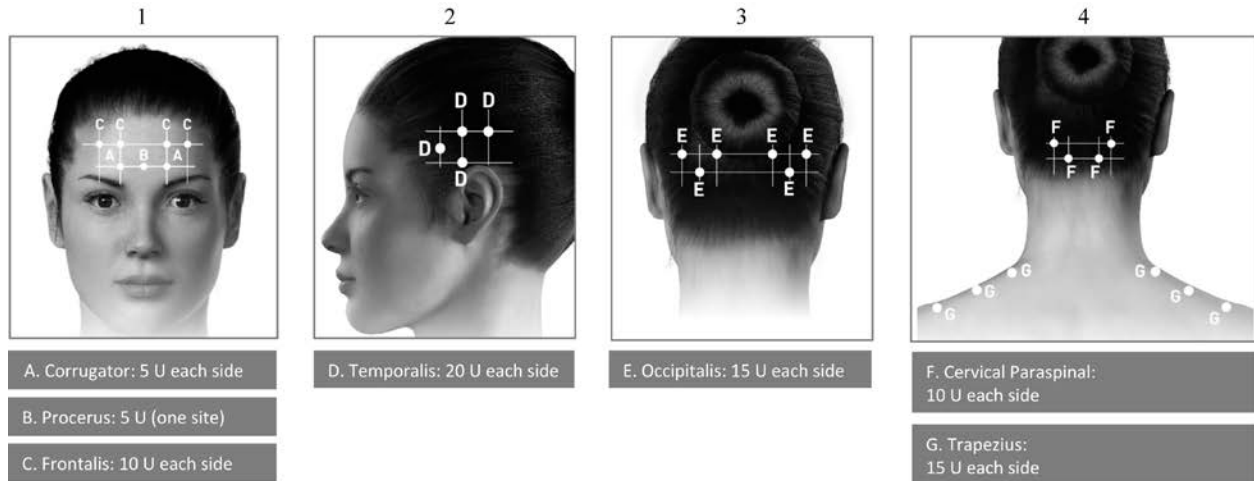
**Vodič za primjenu:**

Neurolog specijaliziran za liječenje kronične migrene mora postaviti dijagnozu kronične migrene i BOTOX mora biti primijenjen isključivo pod njegovim nadzorom.

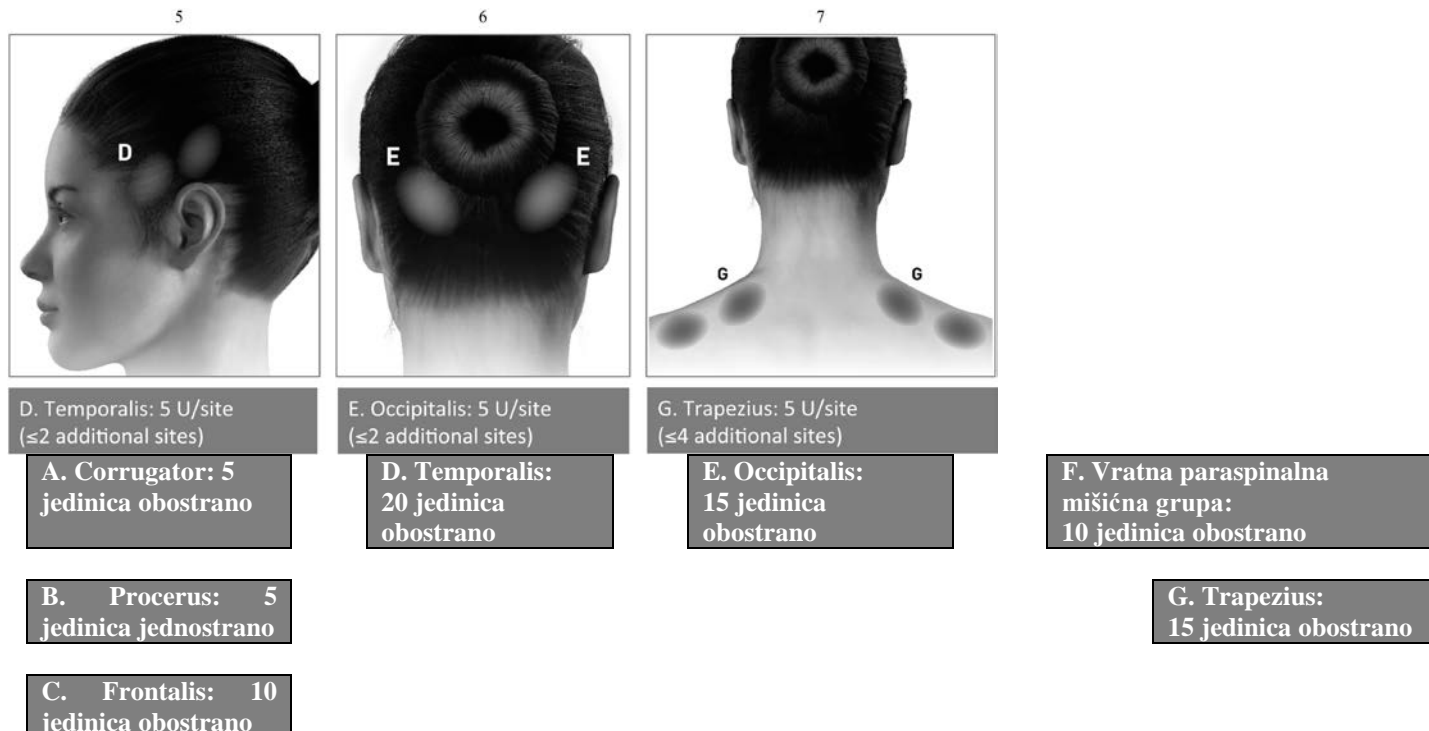
Injekcije moraju biti podijeljene kroz 7 specifičnih mišićnih područja glave/vrata kao što je precizirano u donjoj tablici. Možda će biti nužno primijeniti igle od 1 inča/25,4 mm u području vrata za bolesnike s iznimno debelim mišićima vrata. S izuzetkom mišića procerusa, u koji se mora injicirati samo u jedno mjesto (središnja linija), u sve se druge mišiće mora injicirati bilateralno, s time da polovica

mjesta u koja je primijenjena injekcija mora biti s lijeve strane, a druga polovica s desne strane glave i vrata. Ukoliko postoji predominirajuće mjesto boli, dodatne injekcije mogu se primijeniti na jednu ili obje strane u do 3 specifične grupe mišića (okcipitalni, temporalni i trapezius) do maksimalne doze po mišiću kao što je navedeno u donjoj tablici.

Sljedeće slike pokazuju mjesta injiciranja:



Sljedeće slike prikazuju preporučene mišićne skupine za dodatna, opcionalna injiciranja:





**Preporučena doza:** 155 jedinica do 195 jedinica intramuskularno (i.m.) kao injekcije od 0,1 ml (5 jedinica) na 31 do 39 mjesta

BOTOX Doziranje po mišiću za kroničnu migrenu:

	Preporučena doza
<b>Područje glave/vrata</b>	<b>Ukupna doza (broj mjesta injiciranja<sup>a</sup>)</b>
Corrugator <sup>b</sup>	10 jedinica (2 mjesta)
Procerus	5 jedinica (1 mjesto)
Frontalis <sup>b</sup>	20 jedinica (4 mjesta)
Temporalis <sup>b</sup>	40 jedinica (8 mjesta) do 50 jedinica (do 10 mjesta)
Occipitalis <sup>b</sup>	30 jedinica (6 mjesta) do 40 jedinica (do 8 mjesta)
Vratna paraspinalna mišićna grupa <sup>b</sup>	20 jedinica (4 mjesta)
Trapezius <sup>b</sup>	30 jedinica (6 mjesta) do 50 jedinica (d 10 mjesta)
<b>Ukupni raspon doza:</b>	<b>155 jedinica do 195 jedinica 31 do 39 mjesta injiciranja</b>

<sup>a</sup> 1 i.m. mjesto injiciranja = 0,1 ml = 5 jedinica BOTOX-a

<sup>b</sup> Doza aplicirana bilateralno

**Dodatne informacije:** Preporučeno ponavljanje liječenja je svakih 12 tjedana.

**POREMEĆAJI MOKRAĆNOG MJEHURA:**

Bolesnici ne smiju imati infekciju urinarnog sustava u trenutku liječenja.

Profilaksa antibioticima se mora primjenjivati 1 do 3 dana prije liječenja, na dan liječenja i 1 do 3 dana nakon liječenja.

Preporučuje se da bolesnik prestane uzimati antitrombocitnu terapiju (inhibitore agregacije trombocita) najmanje 3 dana prije injiciranja. Bolesnici na antikoagulantnoj terapiji moraju biti odgovarajuće zbrinuti kako bi se smanjio rizik od krvarenja.

Kod zbrinjavanja urinarne inkontinencije BOTOX moraju primijeniti liječnici koji imaju iskustva u procjeni i liječenju disfunkcije mokraćnog mjehura (npr. specijalisti urolozi i uroginjekolozi).

*Prekomjerno aktivni mokraćni mjehur*

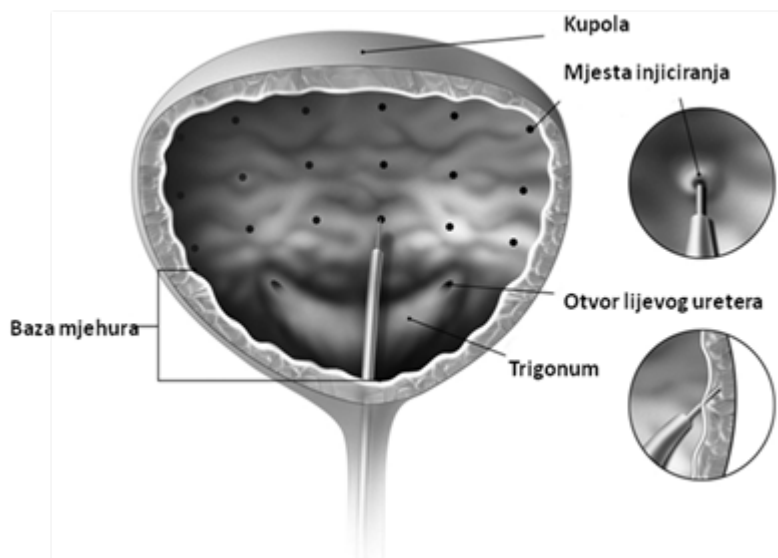
**Preporučene igle:** Može se upotrijebiti fleksibilni ili rigidni cistoskop. Injekcijska igla mora biti napunjena s približno 1 ml rekonstituiranog BOTOX-a prije početka injiciranja (ovisno o dužini igle) kako bi se iz igle istisnuo sav zrak.

**Vodič za primjenu:**

Prije injiciranja može se primijeniti intravezikalna instilacija razrijeđenog lokalnog anestetika, sa ili bez sedacije, prema uvriježenoj praksi. Ukoliko se koristi lokalna instilacija anestetika, mokraćni mjehur treba biti dreniran i irigiran sterilnom fiziološkom otopinom prije idućih koraka u postupku.

Rekonstituirani BOTOX (100 jedinica/10 ml) injicira se u mišić detruzor putem fleksibilnog ili rigidnog cistoskopa izbjegavajući trigonum i bazu. Mokraćni mjehur mora biti instiliran fiziološkom otopinom u dovoljnoj količini kako bi se postigla prikladna vizualizacija za injekcije, ali se mora izbjeći prekomjerna distenzija.

Igla mora biti uvedena oko 2 mm u detruzor i 20 injekcija svaka od po 0,5 ml (ukupni volumen 10 ml) mora biti raspoređeno u razmaku od otprilike 1 cm (vidjeti sliku ispod). Za završnu se injekciju mora injicirati otprilike 1 ml sterilne fiziološke otopine, kako bi se primijenila puna doza. Nakon injiciranja, fiziološka otopina koja se koristila za vizualizaciju zida mokraćnog mjehura ne treba se drenirati, kako bi bolesnici mogli pokazati sposobnost mokrenja prije napuštanja bolnice. Bolesnika se mora promatrati najmanje 30 minuta nakon injiciranja i dok se spontano ne pomokri.

**Preporučena doza:**

Preporučena doza je 100 jedinica BOTOX-a kao injekcija 0,5 ml (5 jedinica) na 20 mjesta u detruzor.

**Dodatne informacije:**

Kliničko poboljšanje može se javiti unutar 2 tjedna. Ponovno injiciranje može se razmotriti u bolesnika kada se klinički učinak prethodne injekcije smanji (medijan trajanja u kliničkim studijama faze 3 bio je 166 dana [~24 tjedna]),

ali ne ranije od 3 mjeseca nakon prethodnog injiciranja u mokraćni mjehur.

*Urinarna inkontinencija zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora*

**Preporučene igle:**

Može se upotrijebiti fleksibilni ili rigidni cistoskop. Injekcijska igla mora biti napunjena s približno 1 ml rekonstituiranog BOTOX-a prije početka injiciranja (ovisno o dužini igle) kako bi se iz igle istisnuo sav zrak.

**Vodič za primjenu:**

Prije injiciranja potrebno je primijeniti ili intravezikalnu instilaciju razrijeđenog anestetika (sa ili bez sedacije) ili opću anesteziju prema uvriježenoj praksi. Ukoliko se koristi lokalna intravezikalna instilacija anestetika, mokraćni mjehur treba biti dreniran i ispran sterilnom fiziološkom otopinom prije idućih koraka u postupku injiciranja.

Rekonstituirani BOTOX (200 jedinica/30 ml) injicira se u mišić detruzor putem fleksibilnog ili rigidnog cistoscopa izbjegavajući trigonum i bazu. Mokraćni mjehur mora biti instilirani fiziološkom otopinom u dovoljnoj količini kako bi se postigla prikladna vizualizacija za injekcije, ali se mora izbjeći prekomjerna distenzija.

Igla mora biti uvedena približno 2 mm u detruzor i 30 injekcija svaka od po 1 ml (ukupni volumen 30 ml) mora biti raspoređeno u razmaku od otprilike 1 cm (vidjeti sliku iznad). Za završnu se injekciju mora injicirati otprilike 1 ml sterilne fiziološke otopine, kako bi se primijenila puna doza. Nakon injiciranja, fiziološka otopina koja se koristila za vizualizaciju zida mokraćnog mjehura treba se drenirati. Bolesnika se mora promatrati najmanje 30 minuta nakon injiciranja.

**Preporučena doza:**

Preporučena doza je 200 jedinica BOTOX-a, kao injekcije od 1 ml (~ 6,7 jedinica), na 30 mjesta u detruzor.

**Dodatne informacije :**

Kliničko poboljšanje obično se javlja unutar 2 tjedna. Ponovno injiciranje može se razmotriti u bolesnika kada se klinički učinak prethodne injekcije smanji (medijan trajanja u kliničkim studijama faze 3 bio je 256-295 dana za 200 jedinica BOTOX-a), ali ne prije no što prođe 3 mjeseca nakon prethodnog injiciranja u mokraćni mjehur.

## **POREMEĆAJI KOŽE I KOŽNIH PRIVJESAKA:**

### *Primarna aksilarna hiperhidroza*

- Preporučene igle** sterilne igle veličine 30 G.
- Vodič za primjenu:** Hiperhidrozno područje može biti definirano primjenom standardne tehnike bojanja npr. Minor test s jodnim škrobom.
- Preporučene doze:** Intradermalno se injicira 50 BOTOX jedinica, ravnomjerno raspoređenih na više mjesta primjene u približnim razmacima od 1 do 2 cm unutar hiperhidroznog područja svake aksile.
- Maksimalna ukupna doza:** Doze veće od 50 BOTOX jedinica po aksili ne mogu se preporučiti. Injiciranja se ne smiju ponavljati češće od svakih 16 tjedana (vidjeti dio 5.1).
- Dodatne informacije:** Kliničko poboljšanje obično nastupa unutar prvog tjedna nakon injekcije. Ponovljena injekcija BOTOX-a može se primijeniti kada se klinički učinak prethodne injekcije smanji i ako nadležni liječnik smatra da je to potrebno.

## **SVE INDIKACIJE:**

U slučaju neuspjeha nakon prvog tretmana, npr. odsutnosti, mjesec dana nakon injekcije, značajnog kliničkog poboljšanja u odnosu na početno stanje, potrebno je poduzeti sljedeće korake:

- Kliničku provjeru koja uključuje elektromiografski pregled u specijalističkom okruženju, u svrhu ispitivanja djelovanja toksina na mišić(e) u koji se injiciralo.
- Analiza uzroka neuspjeha npr. loš odabir mišića za injiciranje, nedovoljna doza, loša tehnika injiciranja, pojava fiksne kontrakture, preslabi antagonistički mišić ili formiranje toksin neutralizirajućih antitijela.
- Preispitivanje prikladnosti liječenja botulinskim toksinom tipa A,
- U odsutnosti bilo koje nuspojave nakon prvog tretmana, započeti drugi tretman kako slijedi:
  - a) prilagoditi dozu uzevši u obzir analizu neuspjeha prethodnog tretmana,
  - b) primijeniti EMG i
  - c) održavati razmak od tri mjeseca između dva tretmana.

U slučaju neuspjeha liječenja ili smanjenog učinka nakon ponovljene primjene, preporučuju se druge metode liječenja.

### **4.3 Kontraindikacije**

BOTOX je kontraindiciran:

- u osoba s poznatom preosjetljivošću na botulinski toksin, tip A ili na neku od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 6.1.
- kod prisutne infekcije na mjestu injiciranja.

BOTOX je također kontraindiciran za liječenje poremećaja mokraćnog mjehura u:

- bolesnika koji imaju infekciju urinarnog trakta u vrijeme liječenja
- bolesnika koji imaju akutnu urinarnu retenciju u vrijeme liječenja, a kojima nije rutinski stavljen kateter
- bolesnika koji ne žele kateterizaciju ili ne mogu biti kateterizirani nakon liječenja, a u slučaju da je potrebno

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Preporučene doze i učestalost primjene BOTOX-a ne smiju se prekoračiti zbog mogućeg rizika od predoziranja, pretjerane mišićne slabosti, udaljenog širenja toksina i stvaranja neutralizirajućih antitijela. Početna doza u prvom liječenju bolesnika mora biti najmanja preporučena doza za tu indikaciju.

Prepisivači i bolesnici moraju biti svjesni da nuspojave mogu nastupiti unatoč tome što su prethodna injiciranja bila dobro podnošena. Stoga pojačan oprez mora biti prisutan pri svakom davanju lijeka.

Prijavljene su nuspojave povezane sa širenjem botulinskog toksina tipa A dalje od mjesta injiciranja (vidjeti dio 4.8). Ponekad su za posljedicu imale smrtni ishod, koji je u nekim slučajevima bio povezan s disfagijom, pneumonijom i/ili značajnom slabošću. Simptomi su bili u skladu s mehanizmom djelovanja botulinskog toksina i prijavljeni satima i tjednima nakon injekcije. Rizik od pojave simptoma je vjerojatno najveći u bolesnika koji imaju u podlozi stanja ili bolesti koje ih predisponiraju za nastanak tih simptoma, uključujući djecu i odrasle liječene zbog spasticiteta i visokim dozama.

Bolesnici liječeni terapijskim dozama mogu također osjetiti izrazitu mišićnu slabost.

Stariji i oslabljeni bolesnici moraju se liječiti s oprezom. Općenito, klinička ispitivanja nisu pokazala razlike u odgovoru između starijih i mlađih bolesnika. Prilikom izbora doze za starijeg bolesnika treba biti oprezan, te se preporučuje započeti najnižom dozom.

Mora se uzeti u obzir odnos koristi i rizika za svakog bolesnika individualno prije odluke o liječenju BOTOX-om.

Disfagija je zabilježena nakon injekcije u druga mjesta osim cervikalne muskulature (vidjeti dio 4.4 „cervikalna distonija“).

BOTOX se smije primijeniti samo s izuzetnim oprezom i pod posebnim nadzorom u bolesnika sa supklinički ili klinički dokazanim smetnjama neuromuskularne transmisije npr. miastenijom gravis ili Eaton-Lambertovim sindromom, u bolesnika s perifernim motornim neuropatijama (npr. amiotrofična lateralna skleroza ili motorna neuropatija) i u bolesnika s neurološkim poremećajem u podlozi. Ti bolesnici mogu imati povećanu osjetljivost na tvari kao što je BOTOX čak i u terapijskim dozama, što može rezultirati izrazitom mišićnom slabošću i povećanim rizikom od klinički značajnog sistemskog učinka, uključujući jaku disfagiju i kompromitirano disanje. Primjena proizvoda s botulinskim toksinom u tih bolesnika mora biti pod nadzorom liječnika specijalista, a smije se primijeniti samo ako se smatra da korist liječenja

nadmašuje rizik. Bolesnici s disfagijom i aspiracijom u anamnezi moraju se liječiti uz primjenu ekstremnog opreza.

Bolesnici i njegovatelji moraju biti podučeni da hitno zatraže medicinsku pomoć u slučaju pojave smetnji gutanja, govora ili disanja.

Kao i kod svakog liječenja kojemu je cilj da se prethodno teško pokretnim bolesnicima omogući nastavak fizičke aktivnosti, teško pokretni bolesnici se moraju upozoriti da postupno nastave s fizičkom aktivnošću.

Potrebno je dobro razumjeti odgovarajuću anatomiju i sve postojeće anatomske promjene nastale zbog prethodnih operativnih zahvata prije primjene BOTOX-a, te se mora izbjeći injiciranje u osjetljiva anatomska područja.

Pneumotoraks povezan s postupkom injiciranja prijavljen je nakon primjene BOTOX-a blizu toraksa. Potreban je oprez u slučaju injiciranja BOTOX-a u području u blizini pluća (osobito apeksa) ili u blizini drugih vulnerabilnih anatomskih struktura.

Ozbiljne nuspojave, uključujući i smrtne ishode, prijavljene su u bolesnika koji su primili injekcije BOTOX-a, za indikacije koje nisu odobrene, direktno u žlijezde slinovnice, orolingvalno-faringealno područje te u jednjak i trbuh. Neki od tih bolesnika već su prije liječenja imali disfagiju i značajnu slabost.

Ozbiljne i/ili trenutačne reakcije preosjetljivosti rijetko su zabilježene nakon injiciranja botulinskog toksina, uključujući anafilaksiju, serumsku bolest, urtikariju, edem mekih tkiva i dispneju. Neke od ovih reakcija povezane su s izvješćima tijekom primjene BOTOX-a u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima povezanim sa sličnim reakcijama. U slučaju pojave navedenih reakcija daljnje injiciranje BOTOX-a mora se prekinuti i moraju se odmah primijeniti odgovarajuće mjere liječenja npr. adrenalin. Zabilježen je jedan slučaj anafilaksije u kojem je bolesnik preminuo nakon injiciranja BOTOX-a neadekvatno razrijeđenog s 5 ml 1% lidokaina.

Kao i kod svake injekcije moguće su ozljede povezane s postupkom primjene. Nakon injekcije na mjestu primjene može doći do lokalne infekcije, boli, upale, parestezije, hipoestezija, osjetljivosti, oticanja, eritema i/ili krvarenja / stvaranja modrica. Bol i/ili anksioznost povezani s primjenom igle mogu uzrokovati vazovagalne odgovore npr. sinkopu, hipotenziju i dr.

Poseban oprez potreban je kad se BOTOX primjenjuje u prisutnosti upalnog procesa na predloženom mjestu injiciranja ili ako se radi o izrazitoj slabosti ili atrofiji ciljanog mišića. Posebna pažnja mora se obratiti kod primjene BOTOX-a za liječenje bolesnika s perifernim motoričkim neuropatskim bolestima (npr. amiotrofična lateralna skleroza ili motorička neuropatija).

Postoje prijave nuspojava nakon primjene BOTOX-a vezane uz kardiovaskularni sustav, uključujući aritmiju i infarkt miokarda, neke s fatalnim ishodom. Neki od tih bolesnika imali su faktore rizika, uključujući kardiovaskularnu bolest.

Prijavljene su i novonastale ili ponovljene konvulzije, osobito u bolesnika koji imaju predispoziciju za razvoj takvih događaja. Točna povezanost tih nuspojava s injekcijom

botulinskog toksina nije ustanovljena. Prijave kod djece uglavnom su iz skupine djece s cerebralnom paralizom liječene zbog spasticiteta.

Stvaranje neutralizirajućih antitijela na botulinski toksin tip A može smanjiti učinkovitost liječenja BOTOX-om inaktivacijom njegove biološke aktivnosti. Rezultati nekih studija ukazuju na to da injekcije BOTOX-a primijenjene u učestalijim intervalima ili u višim dozama mogu dovesti do veće incidencije stvaranja antitijela. Kada je prikladno, potencijal stvaranja antitijela može se minimizirati injiciranjem najniže učinkovite doze koja se primjenjuje u najdužim klinički indiciranim intervalima između injekcija.

Kliničke fluktuacije tijekom ponovljene primjene BOTOX-a (kao i svih botulinskih toksina) mogu biti rezultat različitih postupka rekonstitucije, vremenskih razmaka između injiciranja, mišića u koje se injicira i neznatnih razlika u parametrima potentnosti koje nastaju zbog primjene različitih metoda bioloških ispitivanja.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost BOTOX-a u drugim indikacijama od onih opisanih u dijelu 4.1 za pedijatrijsku populaciju nije ustanovljena. Izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o mogućem udaljenom širenju toksina vrlo su se rijetko prijavljivala u pedijatrijskih bolesnika s komorbiditetom, osobito s cerebralnom paralizom. Općenito doze koje su se primjenjivale u tim slučajevima bile su više od preporučenih (vidjeti dio 4.8).

Prijavljena su rijetka spontana izvješća smrtnog ishoda ponekad povezana s aspiracijskom pneumonijom u djece s teškom cerebralnom paralizom nakon liječenja botulinskim toksinom, uključujući i primjenu kod neodobrenih indikacija (npr. u područje vrata). Izuzetan oprez potreban je u slučaju liječenja pedijatrijskih bolesnika sa značajnom neurološkom slabošću, disfagijom ili nedavnom aspiracijskom pneumonijom ili bolešću pluća. Na liječenje u bolesnika slabog zdravstvenog stanja u podlozi treba se odlučiti samo ako se smatra da potencijalna korist u određenog bolesnika nadmašuje rizik.

### **NEUROLOŠKI POREMEĆAJI:**

#### Fokalni spasticitet povezan s pedijatrijskom cerebralnom paralizom, spasticitetom šake i ručnog zgloba u odraslih bolesnika nakon moždanog udara

BOTOX je u liječenju fokalnog spasticiteta ispitivan samo u kombinaciji s uobičajenim standardnim postupcima liječenja i ne može biti zamjena za uobičajene terapijske modalitete. BOTOX vjerojatno neće biti učinkovit u poboljšanju raspona pokretljivosti zglobova zahvaćenih kontrakturama.

Zabilježena su postmarketinška izvješća o smrtnim ishodima (ponekad povezanima s aspiracijskom pneumonijom) i o mogućem širenju toksina na udaljena mjesta u djece s komorbiditetima, uglavnom s cerebralnom paralizom, nakon liječenja botulinskim toksinom. Vidjeti upozorenja u dijelu 4.4, „Pedijatrijska primjena“).

#### Blefarospazam

Smanjeno treptanje oka nakon injiciranja botulinskog toksina u orbikularni mišić može dovesti do izloženosti rožnice, trajnog oštećenja epitela i ulceracija rožnice, posebno u bolesnika s

poremećajima VII. živca. Potrebno je pažljivo ispitati osjet u rožnici oka koje je prethodno operirano, izbjegavati injiciranje u područje donje vjeđe zbog mogućnosti izvrnuća vjeđe, te u slučaju bilo kakvog oštećenja epitela treba primijeniti opsežno liječenje. To može zahtijevati primjenu zaštitnih kapi, masti, terapijskih mekih kontaktnih leća, zatvaranje oka okluzijama ili druga sredstva.

U mekom tkivu očnih vjeđa lako može doći do pojave ekhimoza, što se može izbjeći primjenom laganog pritiska na injicirano mjesto nakon primjene.

Zbog antikolinergičke aktivnosti botulinskog toksina, oprez je potreban pri liječenju bolesnika s rizikom od pojave glaukoma uskog kuta, uključujući i bolesnike s anatomske uskim kutovima.

### Cervikalna distonija

Bolesnici s cervikalnom distonijom moraju biti obaviješteni o mogućnosti pojave blage do teške disfagije. Disfagija može trajati dva do tri tjedna nakon injiciranja, ali postoji izvješće o trajanju do pet mjeseci nakon injekcije. Uslijed disfagije postoji rizik od aspiracije, dispneje i moguće potrebe za enteralnom prehranom preko sonde. U rijetkim slučajevima nakon disfagije zabilježena je aspiracijska upala pluća sa smrtnim ishodom.

Ograničavanje doze koja se injicira u sternokleidomastoidni mišić na manje od 100 jedinica može smanjiti pojavnost disfagije. U bolesnika s manjom vratnom mišićnom masom ili u bolesnika koji su primili obostranu injekciju u sterokleidomastoidni mišić primijećena je prisutnost većeg rizika od pojave disfagije, koja nastaje kao posljedica širenja toksina u ezofagealnu muskulaturu. Injekcije u levator scapulae mogu biti povezane s povećanim rizikom od infekcije gornjih dišnih puteva i disfagijom.

Disfagija može doprinijeti smanjenom unosu hrane i vode, što rezultira gubitkom tjelesne težine i dehidracijom. Bolesnici sa supkliničkom disfagijom nakon injekcije BOTOX-a mogu imati povećani rizik od pojave teške disfagije.

### Kronična migrena

Sigurnost i djelotvornost nije bila ustanovljena u prevenciji glavobolje u bolesnika s epizodnom migrenom (glavobolje < 15 dana u mjesecu) ili kroničnom tenzijskom glavoboljom. Sigurnost i djelotvornost BOTOX-a u bolesnika s glavoboljom uzrokovanom prekomjernim uzimanjem lijekova (sekundarna glavobolja) nije ispitivana.

## **POREMEĆAJI MOKRAĆNOG MJEHURA:**

Odgovarajući oprez treba primijeniti tijekom izvođenja cistoskopije.

U bolesnika koji nisu kateterizirani, volumen rezidualnog urina nakon pražnjenja mjehura mora se procijeniti unutar 2 tjedna nakon liječenja i zatim u vremenskim intervalima kako je medicinski odgovarajuće sve do 12 tjedna. Bolesnike se mora uputiti da se obrate svom liječniku ako osjete poteškoće u pražnjenju jer je možda potrebna kateterizacija.

### Prekomjerna aktivnost mokraćnog mjehura

Muškarci s prekomjernom aktivnošću mokraćnog mjehura i znacima ili simptomima urinarne opstrukcije ne smiju se liječiti BOTOX-om.



### Urinarna inkontinencija zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora

Može se javiti autonomna disrefleksija povezana s postupkom liječenja. Hitna medicinska skrb može biti potrebna.

## **POREMEĆAJI KOŽE I KOŽNIH PRIVJESAKA:**

### Primarna aksilarna hiperhidroza

Uz anamnezu i fizikalni pregled potrebno je prema potrebi provesti dodatne specifične pretrage kako bi se isključili potencijalni uzroci sekundarne hiperhidroze (npr. hipertireoza, feokromocitom). Na taj će se način izbjeći simptomatsko liječenje hiperhidroze bez dijagnoze i/ili liječenje podležće bolesti.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Teoretski, učinak botulinskog toksina može biti pojačan primjenom aminoglikozidnih antibiotika ili spektinomocina, ili drugih lijekova koji utječu na neuromuskularnu transmisiju (npr. neuromuskularni blokatori).

Učinak primjene različitih serotipova botulinskog neurotoksina istodobno ili unutar nekoliko mjeseci razmaka jedan od drugog nije poznat. Izrazita neuromuskularna slabost može se pogoršati primjenom drugog botulinskog toksina prije isteka učinka prethodno primijenjenog botulinskog toksina.

Nisu provedene studije interakcija s drugim lijekovima. Do sada nema izvješća o klinički značajnim interakcijama.

### Pedijatrijska populacija

Nisu provedene studije interakcija u djece.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o sigurnosti primjene botulinskog toksina tipa A tijekom trudnoće. Studije na životinjama dokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. BOTOX se ne smije primijeniti u trudnoći ni u žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju, osim ako to nije neophodno.

### Dojenje

Nema podataka o tome izlučuje li se BOTOX u majčino mlijeko. Primjena BOTOX-a tijekom dojenja se ne preporučuje.

### Plodnost

Nema odgovarajućih podataka o učinku na plodnost kod primjene botulinskog toksina tipa A u žena s mogućnošću rađanja. Ispitivanja na mužjacima i ženkama štakora pokazala su smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, BOTOX može uzrokovati asteniju, slabost mišića, omaglicu i poremećaj vida, koji mogu utjecati na sposobnost vožnje i rukovanja strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Općenito

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nuspojave koje su prema ispitivačima bile povezane s BOTOX-om prijavljene su u 35% bolesnika s blefarospazmom, 28% s cervikalnom distonijom, 17% kod dječje cerebralne paralize, 11% kod primarne hiperhidroze aksile i 16% kod fokalnog spasticiteta gornjih udova povezanih s moždanim udarom. U kliničkim studijama za prekomjerno aktivan mokraćni mjehur incidencija je bila 26% pri prvom tretmanu i 22% u drugom tretmanu. U kliničkim ispitivanjima za urinarnu inkontinenciju zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora, incidencija je bila 32% kod prvog tretmana i smanjila se na 18% kod drugog tretmana. U kliničkim studijama za kroničnu migrenu, incidencija je bila 26% kod prvog tretmana i smanjila se na 11% kod drugog tretmana.

Općenito se nuspojave javljaju u prvih nekoliko dana nakon injekcije, uglavnom su prolaznog karaktera, ali mogu trajati nekoliko mjeseci ili, u rijetkim slučajevima, i duže.

Lokalna mišićna slabost očekivani je farmakološki učinak botulinskog toksina u mišićnom tkivu. Međutim, zabilježena je i slabost susjednih mišića i/ili mišića udaljenih od mjesta injekcije.

Kao što je i očekivano za postupak primjene bilo koje injekcije, mogu se javiti lokalizirana bol, upala, parestezije, hipoestezija, osjetljivost, oticanje/edem, eritem, lokalizirana infekcija, krvarenje i/ili stvaranje modrica koji su povezani s injekcijom. Bol i/ili anksioznost povezane s primjenom pomoću igle rezultirali su vazovagalnim odgovorom uključujući prolaznu simptomatsku hipotenziju i sinkopu. Nakon injekcije botulinskog toksina također je zabilježena pojava vrućice i sindroma gripe.

Nuspojave su klasificirane u sljedeće kategorije, ovisno o tome koliko se učestalo pojavljuju:

Vrlo česte	Utječe na više od 1 od 10 bolesnika
Česte	Utječe na 1 do 10 na 100 bolesnika
Manje česte	Utječe na 1 do 10 na 1000 bolesnika
Rijetke	Utječe na 1 do 10 na 10 000 bolesnika
Vrlo rijetke	Utječe na manje od 1 od 10 000 bolesnika

Slijede liste nuspojava koje se razlikuju ovisno o dijelu tijela u koji je BOTOX injiciran.

#### **NEUROLOŠKI POREMEĆAJI:**

*Fokalni spasticitet povezan s dječjom cerebralnom paralizom*

Klasa organskog sustava	Preporučeni naziv	Učestalost
Infekcije i infestacije	Virusne infekcije, infekcije uha	Vrlo često

Poremećaji živčanog sustava	Pospanost, poremećaji hoda, parestezija	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Često
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mialgija, mišićna slabost, bol u ekstremitetu	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Urinarna inkontinencija	Često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Pad	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Malaksalost, bol na mjestu injekcije astenija	Često

*Fokalni spasticitet povezan s moždanim udarom*

Klasa organskog sustava	Preporučeni naziv	Učestalost
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, nesаница	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Hipertonija	Često
	Hipoestezija, glavobolja, parestezija, nekoordinacija, amnezija	Manje često
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Manje često
Krvožilni poremećaji	Ortostatska hipotenzija.	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, oralna parestezija	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Ekhimoza, purpura.	Često
	Dermatitis, svrbež i osip	Manje često
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u ekstremitetima, slabost mišića.	Često
	Artralgija i burzitis	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu injekcije, vrućica, bolest slična gripi, hemoragija na mjestu injekcije, iritacija na mjestu injiciranja	Često
	Astenija, bol, preosjetljivost na mjestu injekcije, periferni edem.	Manje često

Neke od manje čestih nuspojava mogu biti povezane s bolešću.

*Blefarospazam, hemifacijalni spazam i povezana distonija*

Klasa organskog sustava	Preporučeni naziv	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, facijalna pareza, facijalna paraliza	Manje često
Poremećaji oka	Ptoza vjeđa	Vrlo često
	Točkasti keratitis, lagoftalmus, suhe oči, preosjetljivost na svjetlost, pojačano suženje očiju	Često
	Keratitis, ektropij, diplopija, entropij, smetnje i zamućenje vida	Manje često
	Edem vjeđa	Rijetko
	Ulcerativni keratitis, oštećenje rožničnog	Vrlo rijetko

	epitela, perforacija rožnice	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Ekhimoza	Često
	Osip/dermatitis	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Iritacija, edem lica	Često
	Umor	Manje često

### *Cervikalna distonija*

<b>Klasa organskog sustava</b>	<b>Preporučeni naziv</b>	<b>Učestalost</b>
Infekcije i infestacije	Rinitis, infekcija gornjih dišnih putova	Često
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, hipertonija, hipoestezija, somnolencija, glavobolja	Često
Poremećaji oka	Diplopija, ptoza vjeđa.	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Dispneja, disfonija.	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Disfagija	Vrlo često
	Suha usta, mučnina	Često
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićna slabost.	Vrlo često
	Koštano-mišićna ukočenost, bolnost	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol	Vrlo često
	Astenija, bolest slična gripi, malaksalost	Često
	Vrućica	Manje često

### *Kronična migrena*

<b>Klasa organskog sustava</b>	<b>Uobičajeni naziv</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, migrena, pareza lica	Često
Poremećaji oka	Ptoza vjeđa	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Svrbež, osip	Često
	Bol kože	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u vratu, mialgija, bol u kostima i mišićima, mišićno-koštana ukočenost, grčevi mišića, slabost mišića, ukočenost mišića.	Često
	Bol u čeljusti	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu injekcije	Često
Poremećaji probavnog sustava	Disfagija	Manje često

Stopa odustajanja zbog nuspojava u fazi 3 kliničke studije bila je 3,8% kod bolesnika liječenih BOTOX-om i 1,2% u placebo grupi.

### **POREMEĆAJI MOKRAĆNOG MJEHURA:**

#### *Prekomjerno aktivni mokraćni mjehur*

Klasa organskog sustava	Preporučeni naziv	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcije urinarnog trakta	Vrlo često
	Bakteriurija	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Dizurija	Vrlo često
	Urinarna retencija, volumen ostatnog urina*, polakiurija, leukociturija	Često

\**povišen ostatni volumen urina nakon mokrenja (PVR, od engl. post-void residual urine volume) koji ne zahtjeva kateterizaciju*

Nuspojave povezane s postupkom koje su se javile kao „česte“ bile su dizurija i hematurija.

Čista intermitentna kateterizacija započeta je u 6,5% bolesnika nakon liječenja BOTOX-om 100 jedinica naspram 0,4% u placebo grupi.

Od 1242 bolesnika u placebo kontroliranim kliničkim studijama, 41,4% bolesnika (n=514) bili su  $\geq 65$  godina i 14,7% (n=182) bili su  $\geq 75$  godina. Nije primijećena ukupna razlike u sigurnosnom profilu nakon tretmana BOTOX-om u između bolesnika  $\geq 65$  godina u usporedbi s bolesnicima  $< 65$  godina starosti u tim studijama, s izuzetkom infekcije urinarnog trakta, gdje je incidencija bila viša u starijih bolesnika u obje grupe, placebo i BOTOX grupi, u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Nije primijećena promjena sigurnosnog profila kod ponovljenog doziranja.

Klasa organskog sustava	Preporučeni naziv	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcije urinarnog trakta	Vrlo često
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Često
Poremećaji probavnog sustava	Konstipacija	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićna slabost, grčevi u mišićima	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Retencija urina	Vrlo često
	Hematurija*, dizurija*, divertikul mokraćnog mjehura	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	Umor, poremećaj hoda	Često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Autonomna disrefleksija*, pad.	Često

*Urinarna inkontinencija zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora*

\**nuspojave vezane uz postupak provođenja terapije*

U kliničkim studijama infekcija urinarnog trakta prijavljena je kod 49,2% bolesnika liječenih s 200 jedinica BOTOX-a i u 35,7% bolesnika liječenih placebom (53% bolesnika koji boluju od

multiple skleroze liječenih s 200 jedinica prema 29,3% s placebom; 45,4% bolesnika s ozljedom kralježnične moždine liječenih s 200 jedinica prema 41,7% s placebom). Retencija urina prijavljena je u 17,2% bolesnika liječenih s 200 jedinica BOTOX-a i u 2,9% bolesnika koji su primili placebo (28,8% bolesnika koji boluju od multiple skleroze liječenih s 200 jedinica prema 4,5% s placebom; 5,4% bolesnika s ozljedom kralježnične moždine liječenih s 200 jedinica prema 1,4% s placebom).

Nisu primijećene promjene vezane uz tip nuspojave s ponovljenim doziranjem.

Nije bilo razlike u godišnjoj stopi primijećene egzacerbacije multiple skleroze (MS) (npr. broj slučajeva egzacerbacije MS po bolesnik-godini) – (BOTOX=0,23; placebo=0,20) u bolesnika s dijagnozom multiple skleroze koji su bili uključeni u pivotalne studije.

Među bolesnicima koji nisu bili kateterizirani prije liječenja, kateterizacija je obavljena u 38,9% bolesnika nakon liječenja s 200 jedinica BOTOX-a, u usporedbi sa 17,3% bolesnika u placebo grupi.

### **POREMEĆAJI KOŽE I KOŽNIH PRIVJESAKA:**

#### *Primarna aksilarna hiperhidroza*

<b>Klasa organskog sustava</b>	<b>Preporučeni naziv</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, parestezija	Često
Krvožilni poremećaji	Valovi vrućine	Često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza (znojenje izvan aksile), neugodan miris kože, svrbež, supkutani čvorovi, alopecija	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u ekstremitetu	Često
	Mišićna slabost, mialgija, artropatija	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu injekcije	Vrlo često
	Bol, edem na mjestu injiciranja, krvarenje na mjestu injiciranja, preosjetljivost na mjestu injiciranja, iritacija na mjestu injekcije, astenija, reakcije na mjestu injekcije	Često

U liječenju primarne aksilarne hiperhidroze u 4,5% bolesnika prijavljeno je pojačano znojenje izvan aksile unutar 1 mjeseca nakon primanja injekcije, koje nije pokazalo obrazac vezan uz pogođena anatomska mjesta. Rješenje takvog stanja vidljivo je u približno 30% bolesnika unutar četiri mjeseca.

Slabost ruke prijavljena je manje često (0,7%) i bila je blagog i prolaznog karaktera te nije zahtijevala liječenje i oporavak je bio bez posljedica. Ova nuspojava može biti povezana s liječenjem, tehnikom injiciranja ili uslijed oba uzroka. U slučaju prijavljene manje česte slabosti mišića može se razmotriti pregled neurologa. Dodatno, prije sljedećeg injiciranja preporučuje se ponovno procijeniti tehniku injiciranja kako bi se osiguralo intradermalno davanje injekcije.

U nekontroliranim studijama sigurnosti BOTOX-a (50 jedinica po aksili) u pedijatrijskih bolesnika od 12 do 17 godina (n=144) nuspojave su se javile u više nego jednog bolesnika (svaka

kod 2 bolesnika), a uključivale su bol na mjestu injekcije i hiperhidrozu (pojačano znojenje izvan aksile).

### Dodatne informacije

Sljedeći popis uključuje nuspojave ili druge medicinski značajne negativne događaje koji su prijavljeni otkad je lijek stavljen u promet, nevezano uz indikaciju i mogu se dodati onima navedenima u dijelu 4.4 (Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi) i dijelu 4.8 (Nuspojave);

Klasa organskog sustava	Preporučeni naziv
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaksija, angioedem, serumska bolest, urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija
Poremećaji živčanog sustava	Brahijalna plexopatija, disfonija, dizatrija, pareza lica, hipoestezija, mišićna slabost, miastenija gravis, periferna neuropatija, parestezija, radikulopatija, konvulzije, sinkopa, paraliza lica
Poremećaji oka	Glaukom zatvorenog kuta (u liječenju blefarospazma), strabizam, zamućen vid, poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	Hipoakuzija, tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji	Aritmija, infarkt miokarda
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Aspiracijska pneumonija (neke i s fatalnim ishodom), dispneja, respiratorna depresija, zatajenje disanja
Poremećaji probavnog sustava	Abdominalna bol, dijareja, konstipacija, suhoća usta, disfagija, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija, psorijatični dermatitis, eritema multiforme, hiperhidroza, madaroza, svrbež, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićna atrofija, mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Denervacijska atrofija, slabost, vrućica

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

### 4.9 Predoziranje

Predoziranje BOTOX-om je relativan pojam i ovisi o dozi, mjestu injiciranja i karakteristikama postojećeg tkiva.

Nisu primijećeni slučajevi sistemske toksičnosti kod slučajnog injiciranja BOTOX-a. Vrlo visoke doze mogu uzrokovati lokalnu ili udaljenu, generaliziranu i duboku neuromuskularnu paralizu.

Nisu prijavljeni slučajevi ingestije BOTOX-a.

Neposredno nakon injiciranja nisu vidljivi znakovi i simptomi predoziranja. Ako dođe do slučajnog injiciranja ili ingestije, ili se sumnja na predoziranje, bolesnik mora biti pod liječničkim nadzorom i do nekoliko tjedana kako bi se zamijetili progresivni znaci i simptomi mišićne slabosti, koji mogu biti lokalni ili udaljeni od mjesta injiciranja, a koji mogu uključivati ptozu, diplopiju, disfagiju, dizartriju, opću slabost ili zatajenje disanja. Takvi bolesnici moraju se razmotriti za daljnju medicinsku obradu i mora im se odmah omogućiti odgovarajuće liječenje što može uključivati i hospitalizaciju.

Ako je zahvaćena mišićna masa orofarinksa i ezofagusa može doći do aspiracije što može dovesti do razvoja aspiracijske pneumonije. Ako dođe do paralize respiratornih mišića, ili oni budu značajno oslabljeni, mora se provesti intubacija i potpomognuta respiracija do oporavka, a možda će biti potrebna i traheostoma i produžena mehanička ventilacija dodatno uz opće suportivne mjere.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Mišićni relaksansi; Ostali mišićni relaksansi, pripravci koji djeluju periferno.

ATK oznaka : M03A X01

#### Mehanizam djelovanja

Botulinum toksin tip A blokira periferni acetilkolin koji se oslobađa na presinaptičkim kolinergičnim živčanim završecima vezanjem SNAP-25, proteina koji je sastavnica uspješnog prihvaćanja i otpuštanja acetilkolina iz vezikula unutar živčanih završetaka.

#### Farmakodinamički učinak

Nakon injekcije dolazi do inicijalnog snažnog i brzog vezanja toksina na specifične površinske receptore stanica. Zatim slijedi prijenos toksina preko plazmatske membrane endocitozom posredovanom receptorima. Na kraju se toksin oslobađa u citosol. Posljednje je popraćeno progresivnom inhibicijom otpuštanja acetilkolina, što se klinički manifestira unutar 2 – 3 dana s maksimumom djelovanja unutar 5 – 6 tjedana nakon injekcije.

Oporavak nastupa unutar 12 tjedana nakon intramuskularne injekcije kada se živčani završeci oporave i ponovo spoje sa završnim pločama. Nakon intradermalne injekcije gdje su cilj ekrine znojne žlijezde, učinak u prosjeku traje 7,5 mjeseci nakon prve injekcije u dozi od 50 jedinica po aksili. U 27,5% bolesnika učinak je trajao godinu dana i više. Oporavak krajeva simpatičkih živaca koji inerviraju znojne žlijezde nakon intradermalne injekcije BOTOX-a nije ispitivan.

Nakon injiciranja u detruzor BOTOX utječe na eferentne puteve aktivnosti detruzora inhibicijom oslobađanja acetilkolina. Dodatno BOTOX može inhibirati aferentne neurotransmitere i osjetilne putove.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

## **NEUROLOŠKI POREMEĆAJI**



### *Kronična migrena*

BOTOX blokira oslobađanje neurotransmitera povezanih s nastankom boli. Mehanizam djelovanja BOTOX-a u ublažavanju simptoma kod kronične migrene nije do kraja dokazan. Nekliničke i kliničke studije farmakodinamike sugeriraju da BOTOX potiskuje perifernu senzibilizaciju čime također potencijalno inhibira i centralnu senzibilizaciju.

Glavni rezultati dobiveni iz zbirnih analiza djelotvornosti nakon dvije primjene BOTOX-a u razmaku od 12 tjedana iz dva klinička ispitivanja faze 3 u bolesnika s kroničnom migrenom koji su tijekom 28-dnevnog početnog razdoblja imali najmanje 4 epizode i  $\geq 15$  dana s glavoboljom (s najmanje 4 sata kontinuirane glavobolje), od kojih najmanje 50% dana s glavoboljom – migrenom/vjerojatnom migrenom prikazani su u tablici ispod:

Srednja promjena od početne vrijednosti u 24. tjednu	<u>BOTOX</u> N=688	<u>Placebo</u> N=696	p-vrijednost
Učestalost dana s glavoboljom	-8,4	-6,6	p<0,001
Učestalost dana s umjerenim/jakim glavoboljama	-7,7	-5,8	p<0,001
Učestalost dana s migrenom/vjerojatnom migrenom	-8,2	-6,2	p<0,001
% bolesnika s 50% smanjenjem dana s glavoboljom	47%	35%	p<0,001
Ukupan zbir sati glavobolje u danima glavobolje	-120	-80	p<0,001
Učestalost epizoda glavobolje	-5,2	-4,9	p=0,009
Ukupni bodovi testa- Utjecaj glavobolje na život bolesnika (HIT-6, od engl. Headache Impact Test)	-4,8	-2,4	p<0,001

Iako ispitivanja nisu provedena kako bi pokazala razlike u podgrupama, učinak liječenja pokazao se manjim u podgrupi muških bolesnika (N=188) i kod bolesnika koji nisu bijele rase (N=137) nego u ukupnoj populaciji studije.

## **POREMEĆAJI MOKRAĆNOG MJEHURA**

### *Prekomjerno aktivni mokraćni mjehur*

Dvije dvostruko slijepe, placebom kontrolirane, randomizirane, multicentrične, 24-tjedne, kliničke studije faze 3 provedene su u bolesnika s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom sa simptomima urinarne inkontinencije, hitnosti i učestalog mokrenja. Ukupno je 1105 bolesnika, čiji simptomi nisu bili odgovarajuće riješeni barem jednim antikolinergičkim lijekom (neadekvatan odgovor ili nepodnošljive nuspojave), bilo randomizirano da primi ili 100 jedinica BOTOX-a (n=557) ili placebo (n=548).

U obje studije primijećeno je značajno poboljšanje u usporedbi s placebom, u odnosu na početno stanje, u dnevnoj frekvenciji epizoda urinarne inkontinencije u grupi koja je primala BOTOX (100 jedinica) u prvoj vremenskoj točki u 12. tjednu (osnovna vrijednost je iznosila 5,49 za BOTOX i 5,39 za placebo), uključujući omjer suhih bolesnika. Koristeći „Treatment Benefit Scale“, omjer bolesnika koji su prijavili pozitivan odgovor na liječenje (njihovo se stanje „znatno poboljšalo“ ili se „poboljšalo“) bio je značajno veći u BOTOX grupi u usporedbi s placebo grupom u obje studije.

Značajna poboljšanja u usporedbi s placebom primijećena su u dnevnoj učestalosti mokrenja, hitnosti i epizoda noćnog mokrenja. Izmokren volumen tijekom mokrenja bio je također značajno veći. Značajno poboljšanje primijećeno je u svih bolesnika sa simptomima prekomjerne aktivnosti mokraćnog mjehura od 2. tjedna.

Tretman BOTOX-om povezan je sa značajnim poboljšanjima naspram placebo u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem mjerenoj upitnikom o kvaliteti života bolesnika s inkontinencijom (Incontinence Quality of Life - I-QOL) (uključujući izbjegavanja i ograničenja u ponašanju, psihosocijalni utjecaj i socijalnu neugodu) kao i upitnikom King's Health Questionnaire (KHQ) (uključujući utjecaj inkontinencije, ograničenja uloge, socijalna ograničenja, tjelesna ograničenja, osobne odnose, emocije, mjere spavanja/energije i jačine/sposobnosti nositi se s problemima). Nema ukupne razlike u djelotvornosti nakon tretmana BOTOX-om primijećenoj u bolesnika  $\geq 65$  godina u usporedbi s bolesnicima  $< 65$  godina.

Rezultati iz zbirnih pivotalnih studija su prezentirani ispod:

**Primarni i sekundarni ishodi djelotvornosti na početku i promjena od početne točke iz zbirnih pivotalnih studija:**

	<b>BOTOX 100 jedinica (N=557)</b>	<b>Placebo (N=548)</b>	<b>p- vrijednost</b>
<b>Dnevna učestalost epizoda urinarne inkontinencije*</b>			
Srednja vrijednost na početku	5,49	5,39	
Srednja promjena u 2. tjednu	-2,85	-1,21	< 0,001
Srednja promjena u 6. tjednu	-3,11	-1,22	< 0,001
<b>Srednja promjena u 12. tjednu<sup>a</sup></b>	<b>-2,80</b>	<b>-0,95</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Omjer s pozitivnim odgovorom na liječenje koristeći ljestvicu koristi od liječenja (%)</b>			
2. tjedan	64,4	34,7	< 0,001
6. tjedan	68,1	32,8	< 0,001
<b>12. tjedan<sup>a</sup></b>	<b>61,8</b>	<b>28,0</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Dnevna učestalost epizoda mokrenja</b>			
Srednja vrijednost na početku	11,99	11,48	
Srednja promjena u 2. tjednu	-1,53	-0,78	< 0,001
Srednja promjena u 6. tjednu	-2,18	-0,97	< 0,001
<b>Srednja promjena u 12. tjednu<sup>b</sup></b>	<b>-2,35</b>	<b>-0,87</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Dnevna učestalost epizoda hitnosti</b>			
Srednja vrijednost na početku	8,82	8,31	
Srednja promjena u 2. tjednu	-2,89	-1,35	< 0,001
Srednja promjena u 6. tjednu	-3,56	-1,40	< 0,001
<b>Srednja promjena u 12. tjednu<sup>b</sup></b>	<b>-3,30</b>	<b>-1,23</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Rezultat upitnika o kvaliteti života bolesnika s inkontinencijom (I-QOL)</b>			
Srednja vrijednost na početku	34,1	34,7	
<b>Srednja promjena u 12.</b>	<b>+22,5</b>	<b>+6,6</b>	<b>&lt; 0,001</b>

<b>tjednu<sup>bc</sup></b>			
<b>King's Health Questionnaire: ograničenje uloge</b>			
Srednja vrijednost na početku	65,4	61,2	
<b>Srednja promjena u 12. tjednu<sup>bc</sup></b>	<b>-25,4</b>	<b>-3,7</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>King's Health Questionnaire: socijalno ograničenje</b>			
Srednja vrijednost na početku	44,8	42,4	
<b>Srednja promjena u 12. tjednu<sup>bc</sup></b>	<b>-16,8</b>	<b>-2,5</b>	<b>&lt; 0,001</b>

\*Postotak bolesnika koji su bili suhi (bez inkontinencije) u 12. tjednu bio je 27,1% u BOTOX grupi i 8,4% u placebo grupi. Omjer koji je postigao najmanje 75% i 50% smanjenja od početka u epizodama urinarne inkontinencije bio je 46,0% i 60,5% u BOTOX grupi u usporedbi s 17,7% i 31,0% u placebo grupi.

<sup>a</sup> Ko-primarni ishod

<sup>b</sup> Sekundarni ishod

<sup>c</sup> Prije određena minimalna značajna promjena od početka bila je +10 bodova za I-QOL i -5 bodova za KHQ

Medijan trajanja odgovora nakon tretmana BOTOX-om temeljen na bolesnikovom zahtjevu za ponovljenim tretmanom bio je 166 dana (~24 tjedna).

Iako je samo ograničen broj bolesnika <40 godina (n=88, 8,0%), bolesnika koji nisu bili bijele rase (n=101, 9,1%) i muškaraca (n=135, 12,2%) bio uključen u dvije kliničke studije faze 3, podaci iz tih podgrupa podržavali su pozitivan učinak terapije. Veća incidencija sljedećih nuspojava: retencija urina, volumen ostatnog urina i polakisurija, primijećena je u muškaraca u usporedbi sa ženama. Rezultati ko-primarnih ishoda u muškaraca prikazuju se ispod:

**Ko-primarni ishodi djelotvornosti na početku i promjene od početne točke u muških bolesnika (zbirne pivotalne studije):**

	<b>BOTOX 100 jedinica (N=61)</b>	<b>Placebo (N=74)</b>	<b>p- vrijednost</b>
<b>Dnevna učestalost epizoda urinarne inkontinencije</b>			
Srednja vrijednost na početku	5,61	4,33	
Srednja promjena u 12. tjednu	-1,86	-1,23	0,612
<b>Omjer pozitivnog odgovora na tretman koristeći ljestvicu koristi od liječenja (%)</b>			
12. tjedan	40,7	25,4	0,060

Ukupno je 839 bolesnika bilo procijenjeno u otvorenoj dugoročnoj produženoj studiji (n=758 žena, n=81 muškaraca). Za sve ishode djelotvornosti bolesnici su imali dosljedan odgovor kod

ponovljenog tretmana. U podgrupi od 345 bolesnika (n=316 žena, n=29 muškaraca), koji su došli do 12. tjedna 3. ciklusa liječenja, srednje smanjenje dnevne učestalosti urinarne inkontinencije bilo je -3,07, -3,49 i -3,49 epizode u 12. tjednu nakon prvog, drugog i trećeg tretmana BOTOX-om 100 jedinica. Odgovarajući omjeri bolesnika s pozitivnim odgovorom na tretman prema ljestvici koristi od liječenja bili su 63,6%, 76,9%, i 77,3%.

U pivotalnim studijama nitko od 615 bolesnika s analiziranim uzorkom nije razvio neutralizirajuća protutijela.

#### *Urinarna inkontinencija zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora*

Dvije dvostruko slijepe, placebom kontrolirane, randomizirane, multicentrične kliničke studije faze 3 provedene su u bolesnika s urinarnom inkontinencijom zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora koji su ili spontano praznili mokraćni mjehur ili su bili kateterizirani. Uključen je bio ukupno 691 bolesnik s ozljedom kralježnične moždine ili s multiplom sklerozom kod kojeg liječenje barem jednim od antikolinergičkih lijekova nije imalo odgovarajući uspjeh. Bolesnici su bili randomizirani da prime 200 jedinica BOTOX-a (n=227), 300 jedinica BOTOX-a (n=223) ili placebo (n=241).

U obje studije faze 3, primijećeno je značajno poboljšanje u usporedbi s placebom u primarnoj varijabli djelotvornosti u odnosu na početno stanje, u tjednoj učestalosti epizoda inkontinencije u korist BOTOX-a (200 jedinica i 300 jedinica) gledano od prve vremenske točke djelotvornosti do vremenske točke u 6. tjednu, uključujući postotak suhih bolesnika. Značajno poboljšanje je primijećeno u urodinamičkim parametrima, uključujući povećanje maksimalnog cistometričkog kapaciteta i smanjenje vršnog tlaka detruzora tijekom prve nevoljne kontrakcije detruzora. Značajno poboljšanje u usporedbi s placebom primijećeno je u zapažanju inkontinencije od strane bolesnika prema posebnoj bodovnoj procjeni kvalitete života vezane za zdravlje mjerene I-QOL upitnikom, što uključuje izbjegavanje i ograničenja u ponašanju, psihosocijalni utjecaj i socijalnu neugodu. Nije primijećen dodatni učinak doze BOTOX-a od 300 jedinica naspram doze 200 jedinica, a mnogo bolji sigurnosni profil primijećen je pri dozi od 200 jedinica BOTOX-a.

Rezultati iz zbirnih pivotalnih studija prezentirani su ispod:

#### **Primarni i sekundarni ishodi na početku i promjena od početne točke iz zbirnih pivotalnih studija:**

	<b><u>BOTOX 200 jedinica (N=227)</u></b>	<b><u>Placebo (N=241)</u></b>	<b><u>p- vrijednost</u></b>
<b>Tjedna učestalost urinarne inkontinencije*</b>	32,4	31,5	
Srednja vrijednost na početku	-17,7	-9,0	p<0,001
Srednja promjena u 2. tjednu	<b>-21,3</b>	<b>-10,5</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Srednja promjena u 6. tjednu<sup>a</sup></b>	-20,6	-9,9	p<0,001
Srednja promjena u 12. tjednu			
<b>Maksimalni cistometrički kapacitet (ml)</b>			
Srednja vrijednost na početku	250,2	253,5	
<b>Srednja vrijednost u 6. tjednu<sup>b</sup></b>	<b>+153,6</b>	<b>+11,9</b>	<b>p&lt;0,001</b>

<b>Maksimalni tlak detruzora tijekom prve nevoljne kontrakcije detruzora (cmH<sub>2</sub>O)</b>			
Srednja vrijednost na početku	51,5	47,3	
<b>Srednja promjena u 6. tjednu<sup>b</sup></b>	<b>-32,4</b>	<b>+1,1</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Ukupna bodovna procjena kvalitete života bolesnika s inkontinencijom<sup>c,d</sup></b>			
Srednja vrijednost na početku	35,37	35,32	
<b>Srednja promjena u 6. tjednu<sup>b</sup></b>	<b>+25,89</b>	<b>+11,15</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Srednja promjena u 12. tjednu	+28,89	+8,86	p<0,001

\* Postotak suhih bolesnika (bez inkontinencije) kroz 6. tjedan bio je 37% u grupi koja je primala 200 jedinica BOTOX-a i 9% u grupi koja je primala placebo. Omjeri postignuća najmanje 75% smanjenja od početne vrijednosti u epizodama inkontinencije bili su 63% i 24%. Omjeri postignuća najmanje 50% smanjenja od početne točke bili su 76% i 39%.

<sup>a</sup> Primarni ishod

<sup>b</sup> Sekundarni ishod

<sup>c</sup> I-QOL ukupna bodovna procjena kvalitete života od 0 (najveći problem) do 100 (uopće nema problema).

<sup>d</sup> U pivotalnim studijama, prethodno određena najmanje važna razlika (pre-specified minimally important difference (MID)) za I-QOL ukupno bodovanje bila je 8 bodova prema MID procjeni, od 4-11 bodova prijavljivanih u bolesnika s prekomjernom neurogenom aktivnošću detruzora.

Medijan trajanja odgovora u 2 pivotalne studije, temeljen na traženju bolesnika za ponovnom terapijom, bio je 256 do 295 dana (36-42 tjedna) u grupi koja je primila 200 jedinica u usporedbi s 92 dana (13 tjedana) u grupi koja je dobivala placebo.

Za sve ishode djelotvornosti bolesnici su postigli dosljedan odgovor na ponovnu terapiju.

U pivotalnim studijama niti jedan od 475 bolesnika s pretjeranom neurogenom aktivnošću detruzora s analiziranim uzorcima nije razvio neutralizirajuća antitijela.

## POREMEĆAJI KOŽE I KOŽNIH PRIVJESAKA

### *Primarna aksilarna hiperhidroza*

Provedena je dvostruko slijepa, multicentrična klinička studija u bolesnika s perzistentnom bilateralnom primarnom aksilarnom hiperhidrozom, definiranom bazičnim gravimetrijskim mjerenjem kao najmanje 50 mg spontanog izlučivanja znoja u svakoj aksili tijekom 5 minuta na sobnoj temperaturi u stanju mirovanja. Odabrano je 320 bolesnika metodom slučajnog odabira za injiciranje bilo 50 jedinica BOTOX-a (n=242) ili placebo (n=78). Bolesnici s odgovorom na liječenje definirani su kao osobe koje su pokazale smanjenje aksilarnog znojenja za najmanje 50% od početne vrijednosti. U primarnom ishodu, četiri tjedna nakon injiciranja u grupi koja je primala BOTOX pozitivna reakcija bila je u 93,8% slučajeva u usporedbi s placebo grupom s pozitivnom reakcijom od 35,9% (p<0,001). Incidencija pozitivnog odgovora u bolesnika liječenih BOTOX-om bila je kontinuirano značajno veća (p<0,001) nego kod bolesnika koji su primili placebo injiciju u svim vremenskim točkama u razdoblju do 16 tjedana nakon injiciranja.

Otvorena studija praćenja obuhvatila je 207 prikladnih bolesnika koji su primili do tri tretmana BOTOX-om. Sveukupno, 174 bolesnika završilo je puno 16-mjesečno trajanje 2 kombinirane studije (4 mjeseca dvostruko-slijepa i 12 mjeseci otvorene studije u nastavku). Incidencija

kliničkog odgovora u 16. tjednu nakon prvog (n=287), drugog (n=123) i trećeg tretmana (n=30) bila je 85,0%, 86,2% i 80%. Srednje trajanje učinka temeljeno na kombinaciji ispitivanja s jednokratnom dozom i nastavljenog ispitivanja otvorenog tipa bilo je 7,5 mjeseci nakon prve primjene, dok je kod 27,5% bolesnika učinak trajao godinu dana i više.

Iskustva iz kliničkih studija s primjenom BOTOX-a u primarnoj aksilarnoj hiperhidrozi kod djece u dobi između 12 i 18 godina su ograničena. Jedna nekontrolirana studija sigurnosti u trajanju od jedne godine s ponovljenom dozom, provedena je kod pedijatrijskih bolesnika u SAD-u starosti 12 do 17 godina (n=144) kod teške primarne aksilarne hiperhidroze. Ispitanici su bili pretežno ženskog spola (86,1%) i bijele rase (82,6%). Liječeni su dozom od 50 jedinica po aksili, ukupno 100 jedinica po bolesniku, po jednom liječenju. Međutim, nisu provedene studije određivanja doze u adolescenata pa se tako ne može dati preporuka o doziranju. Djelotvornost i sigurnost primjene BOTOX-a u ovoj skupini nije do kraja utvrđena.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Opće karakteristike djelatne tvari:

Studije raspodjele kod štakora pokazuju sporu difuziju u mišiću nakon injektiranja <sup>125</sup>I-botulinskog neurotoksina A kompleksa u mišić gastrocnemius, nakon koje slijedi brzi sistemski metabolizam i izlučivanje mokraćom. Količina radioaktivno označenog materijala u mišiću ima poluvijek od približno 10 sati. Na mjestu injiciranja radioaktivnost je vezana za velike proteinske molekule, a u plazmi na male molekule, što ukazuje na brzi sistemski metabolizam supstrata. Unutar 24 sata nakon primjene 60% radioaktivnosti se izluči mokraćom. Toksin se najvjerojatnije metabolizira pomoću proteaza i molekularnih komponenti koje se recikliraju uobičajenim metaboličkim putovima.

Klasične studije apsorpcije, distribucije, biotransformacije i eliminacije botulinskog toksina nisu provedene zbog prirode djelatne tvari.

### Karakteristike u bolesnika:

Kod primjene BOTOX injekcija vjerojatno dolazi do blage systemske distribucije terapijskih doza toksina. Kliničke studije primjenom tehnike elektromiografije pojedinog vlakna pokazale su povećanu elektrofiziološku neuromuskularnu aktivnost u mišićima udaljenima od mjesta injiciranja, koja nije praćena kliničkim znakovima ili simptomima.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

### Reproduktivne studije

Kada se gravidnim ženkama miševa, štakora i kunića intramuskularno primijeni BOTOX tijekom perioda organogeneze, doze kod kojih nisu zabilježeni štetni učinci za razvoj "No Observed Adverse Affect Level" (NOAEL) su bile 4, 1 odnosno 0,125 jedinica/kg. Veće doze povezane su sa smanjenjem težine ploda i/ili odgođenim okoštavanjem, dok je kod kunića zapaženo abortiranje.

### Plodnost i reprodukcija

Reproduktivni NOEL nakon i.m. injekcije BOTOX-a bio je 4 jedinice/kg u mužjaka štakora i 8 jedinica/kg u ženki štakora. Veće doze povezane su sa smanjenjem plodnosti vezanim uz dozu. U slučajevima oplođenja nije bilo štetnih učinaka u vidu broja ili preživljavanja embrija oplođenih ili začelih od liječenih mužjaka ili ženki štakora.

### Druga ispitivanja

Dodatno uz reproduktivnu toksikologiju provedene su sljedeće nekliničke studije sigurnosti primjene BOTOX-a: akutna toksičnost, toksičnost kod ponovljene injekcije, lokalna podnošljivost, mutagenost, antigenost, humana krvna kompatibilnost. Ove studije nisu pokazale postojanje posebno štetnih učinaka za ljude kod primjene klinički propisanih doza. Maksimalna preporučena doza kod ljudi po jednom tretmanu je 300 jedinica (što odgovara 6 jedinica/kg kod osobe tjelesne težine od 50 kg). U literaturi objavljen intramuskularni LD<sub>50</sub> kod mladog majmuna je 39 jedinica/kg.

Nije primijećena sistemska toksičnost nakon jedne injekcije BOTOX-a od <50 jedinica/kg u detruzor kod štakora. Da bi se simulirala nehotična injekcija, jedna doza BOTOX-a (~7 jedinica/kg) primijenila se u prostatički dio uretre i proksimalni dio rektuma, seminalne vezikule i stijenku mokraćnog mjehura ili maternicu majmuna (~3 jedinice/kg) bez štetnog kliničkog učinka. U 9 mjesečnom ispitivanju ponovljene doze u detruzor (4 injekcije) zamijećena je ptoza kod 24 jedinice/kg i smrtnost je primijećena kod doze  $\geq 24$  jedinica/kg. Degeneracija/regeneracija mišićnih vlakana primijećena je kod skeletnih mišića životinja pri dozi od 24 jedinica/kg i većoj. Te miopatske promjene smatraju se sekundarnim učinkom sistemske izloženosti. Dodatno, degeneracija mišićnih vlakana primijećena je u jedne životinje pri dozi od 12 jedinica/kg. Lezija kod te životinje bila je minimalna u težini i smatralo se da nije bila povezana s kliničkim manifestacijama. Nije bilo moguće sa sigurnošću utvrditi da je bila povezana s primjenom BOTOX-a. Doza od 12 jedinica/kg odgovara 3 puta većoj izloženosti BOTOX-u nego kod preporučene kliničke doze od 200 jedinica za urinarnu inkontinenciju zbog pretjerane neurogene aktivnosti detruzora (temeljeno na osobi težine 50 kg).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari:**

Ljudski albumin  
Natrijev klorid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Mikrobiološka ispitivanja i ispitivanja vrijednosti pokazala su da proizvod nakon rekonstitucije može biti čuvan do 5 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne smiju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C – 8°C.

Nakon rekonstitucije u bočici, stabilnost je dokazana 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2<sup>0</sup>C - 8<sup>0</sup>C), ili zamrzivaču (na ili ispod -5<sup>0</sup>C).  
Za uvjete čuvanja rekonstituiranog lijeka vidjeti dio 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bezbojna staklena bočica (staklo tipa I) volumena 10 ml, s gumenim čepom (brombutil) i aluminijskim sigurnosnim zatvaračem.

Pakiranje sadrži jednu bočicu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Dobra je praksa provoditi rekonstituciju lijeka i pripremu štrcaljke iznad plastificiranog papira kako bi se uhvatila prolivena tekućina.

BOTOX se smije rekonstituirati samo sa sterilnom 9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijeva klorida za injekcije. Odgovarajuća količina otapala uvuče se u štrcaljku. Vidjeti dio 4.2 za upute o razrjeđivanju.

Ukoliko se tijekom jednog tretmana koriste bočice s različitim brojem jedinica, treba paziti da se koristi točna količina otapala kada se rekonstituira određen broj jedinica po 0,1 ml. Količina otapala različita je za BOTOX 50 Allergan jedinica, za BOTOX 100 Allergan jedinica i za Botox 200 Allergan jedinica. Svaka štrcaljka mora biti odgovarajuće označena.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve jačine (bočice s različitim brojem jedinica).

Budući da se BOTOX denaturira stvaranjem mjehurića i pjene ili sličnim snažnim mućkanjem, otapalo se mora polagano injicirati u bočicu. Bočicu bacite u slučaju da vakuum ne uvuče otapalo u bočicu. Rekonstituirana otopina BOTOX-a je bistra, bezbojna do blago žuta otopina bez vidljivih čestica. Prije uporabe potrebno je vizualno provjeriti bistrinu i odsustvo čestica u otopini. Nakon rekonstitucije u bočici, BOTOX se može čuvati u hladnjaku (2<sup>o</sup> -8<sup>o</sup>C) do najviše 24 sata prije uporabe.

Datum i vrijeme rekonstitucije moraju se zapisati na naljepnici bočice. Kada je BOTOX dodatno razrijeđen za injiciranje u detruzor u štrcaljki, mora se odmah upotrijebiti.

BOTOX je namijenjen za jednokratnu uporabu i sva neiskorištena otapala mora se zbrinuti.

Za sigurno uklanjanje, neiskorištene bočice moraju se rekonstituirati s malom količinom vode i potom autoklavirati. Sve iskorištene bočice, štrcaljke, prolivena tekućina itd. moraju se autoklavirati ili ostatak BOTOX-a inaktivirati otopinom hipoklorita (0,5%) u trajanju od 5 minuta.

Sav neiskorišteni proizvod ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ewopharma d.o.o. Zadarska 80, 10 000 Zagreb, Hrvatska



## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-232378850

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 18.03.1996.  
Datum posljednje obnove: 28.05.2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Svibanj, 2015.