

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

BOTOX

200 Allergan jedinica

prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Botulinski toksin* tip A, 200 Allergan jedinica/bočica.

* iz *Clostridium botulinum*

Jedinice botulinskog toksina nisu međusobno zamjenjive s jedinicama botulinskog toksina drugih proizvoda.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Bijeli prašak.

BOTOX izgleda kao tanka bijela naslaga koja je možda teško uočljiva na dnu bočice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Neurološki poremećaji:

BOTOX je indiciran za simptomatsko liječenje:

- **fokalnog spasticiteta** gležnja i stopala u ambulantnih **pedijatrijskih bolesnika s cerebralnom paralizom** u dobi od 2 godine i starijih kao dodatak rehabilitacijskoj terapiji.
- **fokalnog spasticiteta** ručnog zgloba i šake u **odraslih bolesnika nakon moždanog udara**
- **fokalnog spasticiteta** gležnja i stopala u **odraslih bolesnika nakon moždanog udara** (vidjeti dio 4.4).
- **blefarospazma, hemifacijalnog spazma** i povezanih fokalnih distonija.
- **cervikalne distonije** (spazmodični tortikolis).
- Olakšavanja simptoma u odraslih koji ispunjavaju kriterije za **kroničnu migrenu** (glavobolje ≥ 15 dana u mjesecu, od kojih je najmanje 8 dana s migrenom) u bolesnika kod kojih nema adekvatnog odgovora na lijekove za profilaksu migrene ili koji ne podnose takve lijekove (vidjeti dio 4.4).

BOTOX je indiciran za liječenje:

Poremećaja mokraćnog mjehura:

- **Idiopatske prekomjerne aktivnosti mokraćnog mjehura** sa simptomima urinarne inkontinencije, hitnosti i učestalog mokrenja u odraslih bolesnika kod kojih nema adekvatnog odgovora na liječenje antikolinergičkim lijekovima ili koji ne podnose takve lijekove.
- Urinarne inkontinencije u odraslih s **prekomjernom neurogenom aktivnošću detruzora**

nastalom kao posljedica neurogenog mokraćnog mjehura uslijed stabilne supcervikalne 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 topičko liječenje.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedinice botulinskog toksina nisu međusobno zamjenjive s jedinicama botulinskog toksina drugih proizvođača. Doze preporučene u Allergan jedinicama različite su u odnosu na druge pripravke koji sadrže botulinski toksin.

Dijagnozu kronične migrene moraju postaviti neurolozi specijalizirani za liječenje kronične migrene i BOTOX se smije primijeniti isključivo pod njihovim nadzorom.

Stariji bolesnici

Nije potrebno posebno prilagođavati dozu kod primjene u starijih osoba. Liječenje treba započeti najnižom preporučenom dozom za određenu indikaciju. Za ponavljanje injekcija preporučuje se najniža učinkovita doza s najdužim klinički indiciranim razmakom između injekcija. Stariji bolesnici sa značajnim bolestima u anamnezi i lijekovima u istodobnoj primjeni moraju se liječiti uz oprez. Postoje ograničeni klinički podaci u bolesnika starijih od 65 godina liječenih lijekom BOTOX za spasticitet gornjih i donjih udova nakon moždanog udara. Za više informacija vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka BOTOX za indikacije osim onih opisanih kod pedijatrijske populacije u dijelu 4.1 nisu ustanovljene. Ne mogu se dati preporuke za doziranje kod drugih indikacija osim kod pedijatrijskog fokalnog spasticiteta povezanog s cerebralnom paralizom. Za tu indikaciju BOTOX bi trebali primijeniti samo liječnici koji imaju iskustvo u procjeni i liječenju pedijatrijskog fokalnog spasticiteta i kao dio strukturiranog programa rehabilitacije.

Trenutačno dostupni podatci za pedijatrijsku populaciju opisani su u dijelovima 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1 kao što je prikazano u tablici ispod.

• Blefarospazam/hemifacijalni spazam	12 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)
• Cervikalna distonija	12 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)
• Fokalni spasticitet u pedijatrijskih bolesnika	2 godine (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8)
• Primarna hiperhidroza aksile	12 godina (ograničeno iskustvo u adolescenata između 12 i 17 godina, vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1)
• Prekomjerna neurogena aktivnost detruzora u pedijatrijskih bolesnika	5 - 17 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1)
• Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u pedijatrijskih bolesnika	12 - 17 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1)

Sljedeće informacije su važne:

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

BOTOX se smije rekonstituirati samo sa sterilnom, 0,9%- tnom otopinom natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa. Odgovarajuću količinu otapala treba uvući u štrcaljku. Vidjeti tablicu razrjeđivanja u dijelu 6.6.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu i svu neupotrijebljenu otopinu potrebno je odgovarajuće zbrinuti.

Za upute o uporabi, rukovanju i zbrinjavanju bočica vidjeti dio 6.6.

Način primjene

Pogledajte posebne upute za svaku indikaciju opisanu u nastavku.

BOTOX smije primijeniti isključivo liječnik s odgovarajućim kvalifikacijama te iskustvom u liječenju i upotrebi potrebnog pribora.

Općenito valjana optimalna doza i broj mjesta ubrizgavanja po mišiću nisu utvrđeni za sve indikacije. Stoga u tim slučajevima liječnik mora propisati individualni režim liječenja. Optimalnu dozu potrebno je odrediti titracijom, no ne smije se prekoračiti preporučena maksimalna doza.

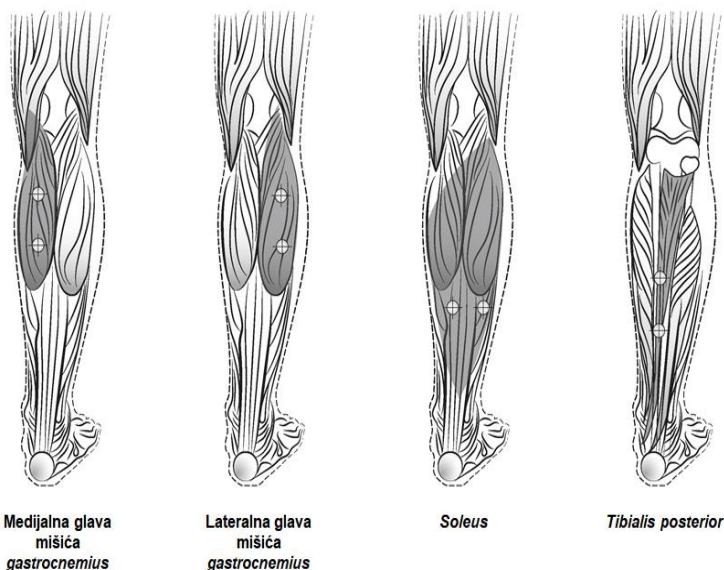
NEUROLOŠKI POREMEĆAJI:

Fokalni spasticitet donjih udova u pedijatrijskih bolesnika

Preporučena igla: Sterilna igla prikladne veličine. Dužina igle treba se odrediti na temelju položaja mišića i dubine.

Smjernice za primjenu: Za lokalizaciju zahvaćenih mišića preporučuju se tehnike poput elektromiografskog navođenja iglom (EMG, engl. *Electromyographic guidance*), tehnike stimulacije živaca ili ultrazvuk. Prije ubrizgavanja, može se primijeniti lokalna anestezija ili lokalna anestezija u kombinaciji s minimalnom ili umjerenom sedacijom prema uvriježenoj praksi. Sigurnost i djelotvornost lijeka BOTOX u liječenju pedijatrijskog spasticiteta nije procijenjena pod općom anestezijom ili dubokom sedacijom/analgezijom.

Sljedeći dijagram ukazuje na mjesta ubrizgavanja za pedijatrijski spasticitet donjih udova.



Preporučena doza:

Preporučena doza za liječenje pedijatrijskog spasticiteta donjih udova je 4 jedinice/kg do 8 jedinica/kg tjelesne težine podijeljena između zahvaćenih mišića.

Doziranje lijeka BOTOX po mišiću za pedijatrijski spasticitet donjih udova

Mišić u koji se ubrizgava BOTOX	BOTOX 4 jedinice/kg* (maksimalan broj jedinica po mišiću)	BOTOX 8 jedinica/kg** (maksimalan broj jedinica po mišiću)	Broj mjesta ubrizgavanja
Obavezni mišić gležnja Medijalna glava mišića <i>Gastrocnemius</i>	1 jedinica/kg (37,5 jedinica)	2 jedinice/kg (75 jedinica)	2
Lateralna glava mišića <i>Gastrocnemius</i>	1 jedinica/kg (37,5 jedinica)	2 jedinice/kg (75 jedinica)	2
<i>Soleus</i>	1 jedinica/kg (37,5 jedinica)	2 jedinice/kg (75 jedinica)	2
<i>Tibialis Posterior</i>	1 jedinica/kg (37,5 jedinica)	2 jedinice/kg (75 jedinica)	2

*nije prekoračena ukupna doza od 150 jedinica

**nije prekoračena ukupna doza od 300 jedinica

Maksimalna ukupna doza:

Ukupna doza lijeka BOTOX primijenjena po terminu liječenja u donje udove ne smije prijeći 8 jedinica/kg tjelesne težine ili 300 jedinica, ovisno o tome koja je vrijednost niža. Ako liječnik smatra da je to prikladno, može se razmotriti ponovno ubrizgavanje nakon smanjenja kliničkog učinka prethodnog ubrizgavanja, ali ne prije 12 tjedana nakon prethodnog ubrizgavanja. Kada se liječe oba donja uda, ukupna doza ne smije prijeći nižu od vrijednosti 10 jedinica/kg tjelesne težine ili 340 jedinica, u intervalu od 12 tjedana.

Dodatne informacije:

Liječenje lijekom BOTOX ne može biti zamjena uobičajenim standardnim postupcima liječenja. Klinički znakovi poboljšanja općenito se javljaju unutar prva dva tjedna od ubrizgavanja. Ponovljeno liječenje smije se primijeniti nakon smanjenja kliničkog učinka prethodnog ubrizgavanja, ali ne češće od svaka tri mjeseca.

Fokalni spasticitet gornjih udova povezan s moždanim udarom u odraslih

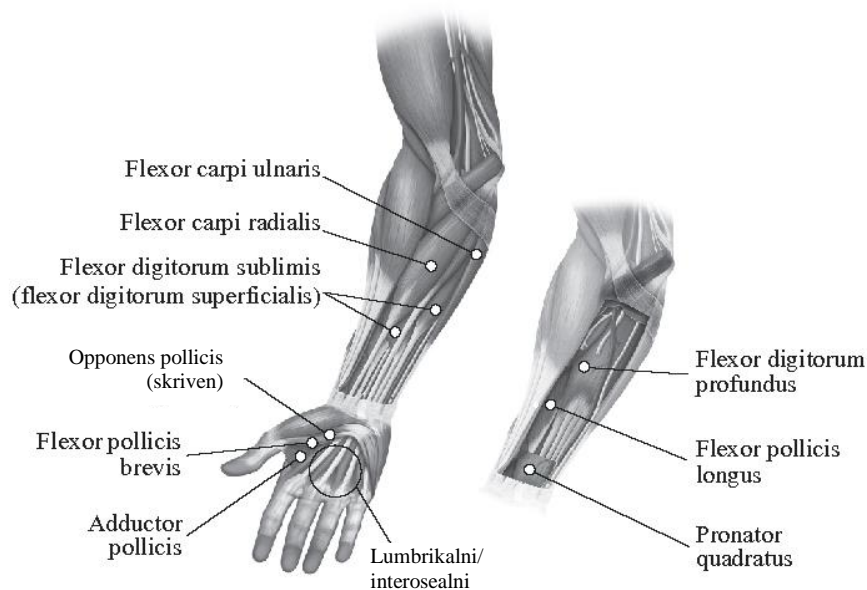
Preporučena igla:

Sterilna igla veličine 25, 27 ili 30 G. Dužina igle treba se odrediti na temelju položaja mišića i dubine.

Smjernice za primjenu:

Za lokalizaciju zahvaćenih mišića mogu biti korisne tehnike elektromiografskog navođenja, tehnike stimulacije živaca ili ultrazvučne tehnike. Više mjesta ubrizgavanja lijeka BOTOX omogućuje ravnomjerniji kontakt s inerviranim područjima mišića, što je osobito korisno kod većih mišića.

Sljedeći dijagram prikazuje mjesta ubrizgavanja za spasticitet gornjih udova u odraslih:



Preporučena doza:

Preporučena doza za liječenje spasticiteta gornjih udova u odraslih je do 240 jedinica podijeljenih na zahvaćene mišiće kako je navedeno u sljedećoj tablici. Maksimalna doza u jednom tretmanu je 240 jedinica.

Točna doza i broj mjesta ubrizgavanja prilagođavaju se individualno, prema veličini, broju i lokaciji zahvaćenih mišića, težini spasticiteta, prisutnosti lokalne mišićne slabosti i odgovoru bolesnika na prethodno liječenje.

Mišić	Preporučena doza; Broj mjesta ubrizgavanja
Podlaktica Pronator quadratus	10 – 50 jedinica; 1 mjesto
Ručni zglob Flexor carpi radialis Flexor carpi ulnaris	15 – 60 jedinica; 1 – 2 mjesta 10 – 50 jedinica; 1 – 2 mjesta
Prsti/šaka Flexor digitorum profundus Flexor digitorum sublimis/superficialis Lumbrikalni* Interosealni*	15 – 50 jedinica; 1 – 2 mjesta 15 – 50 jedinica; 1 – 2 mjesta 5 – 10 jedinica; 1 mjesto 5 – 10 jedinica; 1 mjesto
Palac Adductor pollicis Flexor pollicis longus Flexor pollicis brevis Opponens pollicis	20 jedinica; 1 – 2 mjesta 20 jedinica; 1 – 2 mjesta 5 – 25 jedinica; 1 mjesto 5 – 25 jedinica; 1 mjesto

*Kada ubrizgavate u lumbrikalne i/ili interosealne mišiće, preporučena najveća doza je 50 jedinica po šaci.

Dodatne informacije:

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnici su nakon jednokratnog liječenja praćeni tijekom 12 tjedana. Pобољшanje mišićnog tonusa javilo se unutar dva tjedna, uz vrhunac učinka unutar

četiri do šest tjedana nakon injekcije. U otvorenom kontinuiranom ispitivanju većina bolesnika bila je podvrgnuta ponovnom ubrizgavanju 12 do 16 tjedana nakon prethodne primjene, kada se smanjio učinak na mišićni tonus. Ti bolesnici primili su do četiri injekcije s maksimalnom kumulativnom dozom od 960 jedinica tijekom 54 tjedna. Ako liječnik smatra da je to prikladno, ponovljena doza može se primijeniti kada se smanji učinak prethodne injekcije, ne prije od 12 tjedana nakon prethodnog ubrizgavanja. Stupanj i uzorak mišićnog spasticiteta u vrijeme ponovnog ubrizgavanja mogu zahtijevati promjenu doze lijeka BOTOX i mišića u koje ga je potrebno ubrizgati. Treba primijeniti najmanju učinkovitu dozu.

Fokalni spasticitet donjih udova povezan s moždanim udarom u odraslih

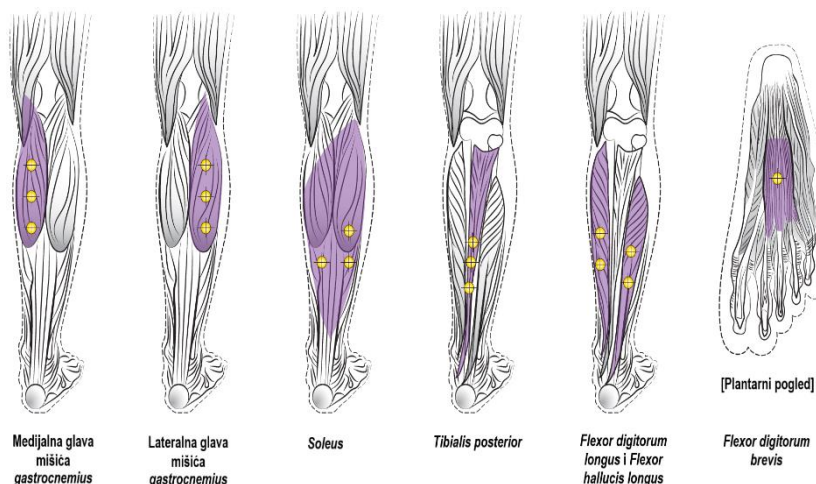
Preporučena igla:

Sterilna igla veličine 25, 27 ili 30 G. Dužina igle treba se odrediti na temelju položaja mišića i dubine.

Smjernice za primjenu:

Za lokalizaciju zahvaćenih mišića mogu biti korisne tehnike elektromiografskog navođenja ili tehnike stimulacije živaca. Više mjesta ubrizgavanja lijeka BOTOX omogućuje ravnomjerniji kontakt s inerviranim područjima mišića, što je osobito korisno kod većih mišića.

Sljedeći dijagram prikazuje moguća mjesta ubrizgavanja za liječenje spasticiteta donjih udova u odraslih osoba:



Preporučena doza:

Preporučena doza za liječenje spasticiteta donjih udova u odraslih osoba koji zahvaća gležnjeve i stopala iznosi 300 do 400 jedinica raspodijeljenih između do 6 mišića, kao što je navedeno u sljedećoj tablici. Maksimalna preporučena doza za jedan tretman je 400 jedinica.

Doziranje lijeka BOTOX po mišiću za spasticitet donjih udova u odraslih osoba:

Mišić	Preporučena doza Ukupna doza; Broj mjesta ubrizgavanja
<i>Gastrocnemius</i>	
Medijalna glava	75 jedinica; 3 mjesta
Lateralna glava	75 jedinica; 3 mjesta
<i>Soleus</i>	75 jedinica; 3 mjesta

<i>Tibialis posterior</i>	75 jedinica; 3 mjesta
<i>Flexor hallucis longus</i>	50 jedinica; 2 mjesta
<i>Flexor digitorum longus</i>	50 jedinica; 2 mjesta
<i>Flexor digitorum brevis</i>	25 jedinica; 1 mjesto

Dodatne informacije: Ako liječnik smatra da je to prikladno, u bolesnika se može razmotriti ponovno ubrizgavanje kada se smanji učinak prethodnog ubrizgavanja, ali ne prije 12 tjedana nakon prethodnog ubrizgavanja.

Blefarospazam/hemifacijalni spazam

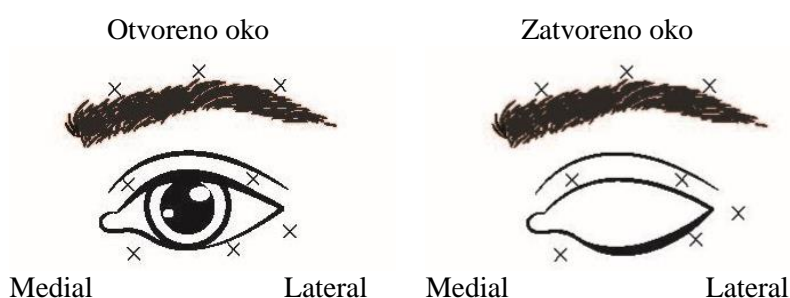
Preporučena igla: Sterilna igla veličine 27–30 G/0,40–0,30 mm.

Smjernice za primjenu: Elektromiografsko navođenje nije potrebno.

Preporučena doza: Početna preporučena doza je 1,25 do 2,5 jedinica, a ubrizgava se u medijalni i lateralni dio mišića *orbicularis oculi* gornje vjeđe i lateralni dio mišića *orbicularis oculi* donje vjeđe. Dodatna mjesta gdje se može ubrizgati su područje obrve, lateralni orbikularni mišić i gornji dio lica ako spazam u ovim područjima ometa vid.

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

Dodatne informacije: Treba izbjegavati ubrizgavanja blizu mišića podizača gornje vjeđe kako bi se smanjila komplikacija ptoze vjeđe. Izbjegavanjem ubrizgavanja u medijalni dio donje vjeđe, čime se smanjuje difuzija u donji kosi mišić, moguće je smanjiti komplikaciju diplopije. U sljedećim slikovnim prikazima naznačena su moguća mjesta ubrizgavanja:



Početni učinak nakon injekcije uglavnom je vidljiv unutar tri dana i doseže vrhunac jedan do dva tjedna nakon početka liječenja. Učinak svakog liječenja traje približno tri mjeseca, nakon čega se prema potrebi može ponoviti postupak. Kod ponavljanja liječenja doza se može dvostruko povećati ako se procijeni da je odgovor na prvobitno liječenje nedostatan. Međutim, čini se da se ne postiže mnogo bolji učinak ubrizgavanjem doze veće od 5 jedinica po mjestu primjene. Liječenjem učestalijim od svaka tri mjeseca obično se ne postiže nikakav dodatni učinak.

Bolesnici s hemifacijalnim spazmom ili poremećajima VII. živca moraju se liječiti kao kod unilateralnog blefarospazma, a ubrizgavanje u druge zahvaćene mišiće lica (npr. *zygomaticus major*, *orbicularis oris*) provodi se prema potrebi.

Cervikalna distonija

Preporučena igla: Sterilna igla odgovarajuće veličine (obično 25–30 G/0,50 do 0,30 mm).

Smjernice za primjenu: U kliničkim ispitivanjima kod liječenja cervikalne distonije injekcija lijeka BOTOX obično se primjenjuje u sljedeći(e) mišić(e): *sternocleidomastoideus*, *levator scapulae*, *scalenus*, *splenius capitis*, *semispinalis*, *longissimus* i/ili *trapezius*. Taj popis mišića nije konačan s obzirom na to da svaki mišić potreban za kontrolu položaja glave može biti zahvaćen i može zahtijevati liječenje.

Mišićna masa i 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, ubrizgavanje se mora provesti uz elektromiografsku pomoć.

Preporučena doza: Ne smije se ubrizgati više od ukupno 200 jedinica tijekom prvog ciklusa liječenja, a doza se u narednim ciklusima mora prilagoditi ovisno o početnom odgovoru.

U početnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima radi utvrđivanja sigurnosti i djelotvornosti kod cervikalne distonije, doze rekonstituiranog lijeka BOTOX 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 240 jedinica). Kao i kod drugih lijekova, početno doziranje u bolesnika koji njima još nisu liječeni mora započeti najnižom učinkovitom dozom. Ne smije se primijeniti više od 50 jedinica na jedno mjesto. Ne smije se primijeniti više od 100 jedinica u sternokleidomastoidni mišić. Kako bi se što više smanjila pojava disfagije, lijek se u sternokleidomastoidni mišić ne smije ubrizgavati bilateralno.

Maksimalna ukupna doza: Ukupna doza od 300 jedinica po jednom ciklusu liječenja ne smije se prekoračiti. Optimalan broj mjesta ubrizgavanja ovisi o veličini mišića. Ne preporučuju se liječenja u razmacima manjima od 10 tjedana.

Dodatne informacije: Klinički znakovi poboljšanja općenito se javljaju unutar prva dva tjedna od ubrizgavanja. Maksimalno kliničko poboljšanje obično se javlja približno šest tjedana nakon ubrizgavanja. Prema prijavama iz kliničkih ispitivanja, trajanje poboljšanja znatno je variralo (od 2 do 33 tjedna), a prosječno je trajalo približno 12 tjedana.

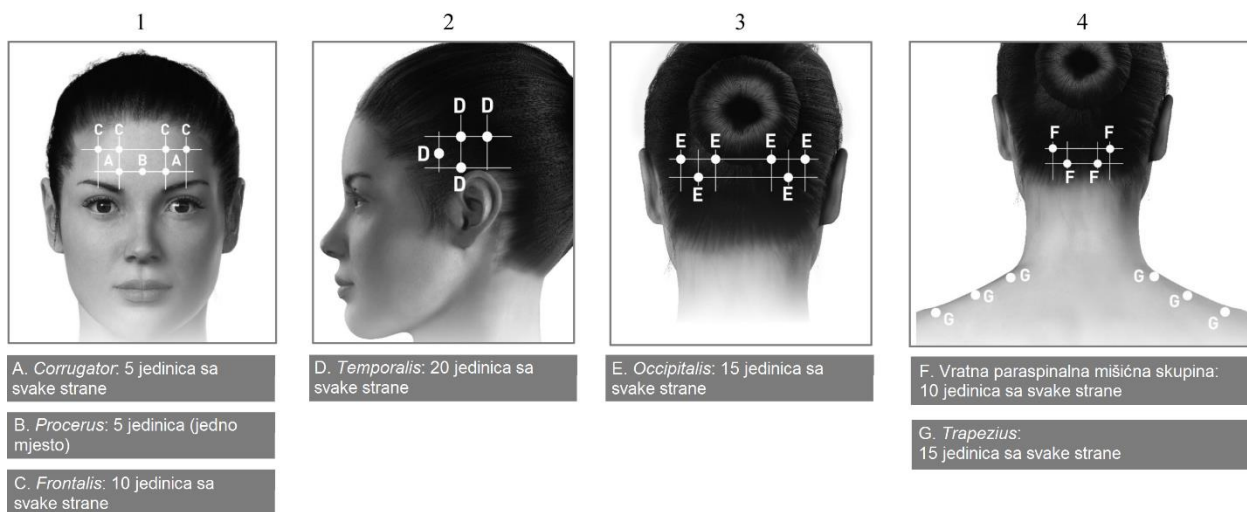
Kronična migrena

Preporučena igla: Sterilna igla veličine 30 G, 0,5 inča

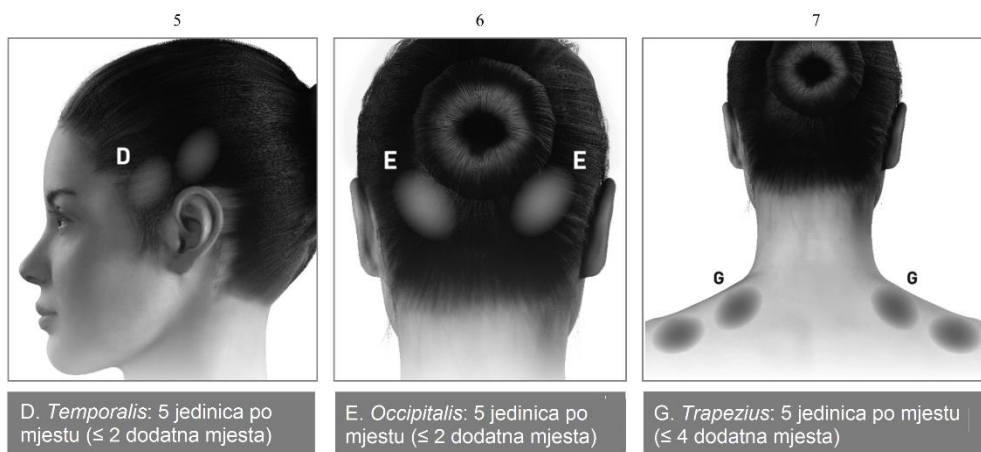
Smjernice za primjenu:

Injekcije se moraju podijeliti na 7 specifičnih mišićnih područja glave/vrata, kao što je precizirano u tablici u nastavku. Možda će trebati upotrijebiti iglu od 1 inča na području vrata u bolesnika s iznimno debelim vratnim mišićima. S izuzetkom mišića *procerus*, u koji se lijek mora ubrizgati samo na jednom mjestu (središnja linija), u sve druge mišiće lijek se mora ubrizgati bilateralno tako da polovica mjesta u koja se injekcije primjenjuju bude s lijeve strane, a druga polovica s desne strane glave i vrata. Ako postoji predominantno mjesto boli, dodatne injekcije mogu se primijeniti na jednu ili obje strane u do 3 specifične skupine mišića (okcipitalni, temporalni i *trapezius*) do maksimalne doze po mišiću kao što je navedeno u donjoj tablici.

U sljedećim slikovnim prikazima naznačena su mjesta ubrizgavanja:



U sljedećim slikovnim prikazima naznačene su preporučene mišićne skupine u koje se mogu primijeniti dodatne injekcije:



Preporučena doza:

155 jedinica do 195 jedinica intramuskularno, kao injekcije od 0,1 ml (5 jedinica) na 31 do 39 mjesta.

Doziranje lijeka BOTOX po mišiću za kroničnu migrenu:

	Preporučena doza
--	------------------

Područje glave/vrata	Ukupna doza (broj mjesta ubrizgavanja *)
<i>Corrugator</i> **	10 jedinica (2 mjesta)
<i>Procerus</i>	5 jedinica (1 mjesto)
<i>Frontalis</i> **	20 jedinica (4 mjesta)
<i>Temporalis</i> **	40 jedinica (8 mjesta) do 50 jedinica (do 10 mjesta)
<i>Occipitalis</i> **	30 jedinica (6 mjesta) do 40 jedinica (do 8 mjesta)
Vratna paraspinalna mišićna skupina**	20 jedinica (4 mjesta)
<i>Trapezius</i> **	30 jedinica (6 mjesta) do 50 jedinica (do 10 mjesta)
Raspon ukupne doze:	155 jedinica do 195 jedinica 31 do 39 mjesta

* 1 intramuskularno mjesto ubrizgavanja = 0,1 ml = 5 jedinica lijeka BOTOX

** Doza raspodijeljena bilateralno

Dodatne informacije: Preporučuje se ponavljati liječenje svakih 12 tjedana.

POREMEĆAJI MOKRAĆNOG MJEHURA:

Bolesnici ne smiju imati infekciju mokraćnog sustava u trenutku liječenja.

Treba uzimati profilaktičke antibiotike 1 do 3 dana prije liječenja, na dan liječenja i 1 do 3 dana nakon liječenja.

Preporučuje se da bolesnik prestane uzimati anitagregacijsku terapiju najmanje 3 dana prije ubrizgavanja. Bolesnici na antikoagulacijskoj terapiji moraju se 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. urolozi i uroginekolozi).

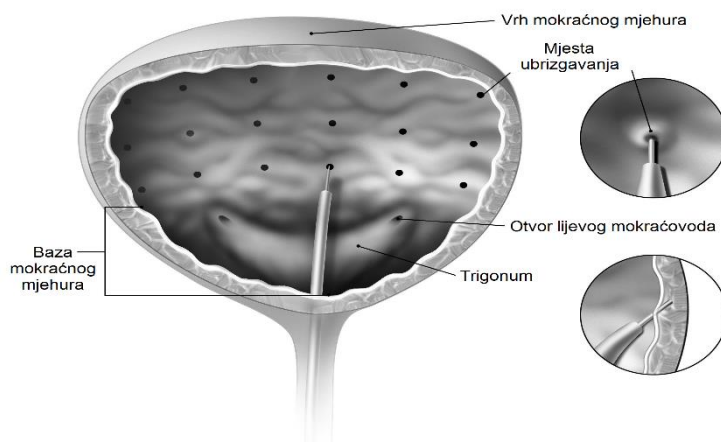
Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur

Preporučena igla: Može se upotrijebiti fleksibilan ili rigidan cistoskop. Injekcijska igla mora se napuniti s približno 1 ml rekonstituiranog lijeka BOTOX prije početka ubrizgavanja (ovisno o dužini igle) kako bi se iz igle istisnuo sav zrak.

Smjernice za primjenu: Prije ubrizgavanja može se primijeniti intravezikalna instilacija razrijeđenog lokalnog anestetika, sa sedacijom ili bez nje, prema uvriježenoj praksi. Ako se koristi instilacija lokalnog anestetika, mokraćni mjehur treba drenirati i isprati sterilnom otopinom natrijevog klorida prije sljedećih koraka u postupku.

Rekonstituirani BOTOX (100 jedinica/10 ml) ubrizgava se u mišić detruzor putem fleksibilnog ili rigidnog cistoscopa, izbjegavajući trigonum i bazu. Mokraćni mjehur treba instilirati dovoljnom količinom otopine natrijevog klorida da bi se postigla prikladna vizualizacija za injekciju, ali se mora izbjeći prekomjerna distenzija.

Igla se mora uvesti oko 2 mm u detruzor, a 20 injekcija od 0,5 ml (ukupan volumen 10 ml) mora se rasporediti u razmaku od otprilike 1 cm (vidjeti sliku u nastavku). Za završnu injekciju treba ubrizgati otprilike 1 ml sterilne 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida za injekcije kako bi se primijenila puna doza. Nakon ubrizgavanja, otopina natrijevog klorida koja se koristila za vizualizaciju zida mokraćnog mjehura ne smije se drenirati, kako bi bolesnici mogli pokazati sposobnost mokrenja prije napuštanja bolnice. Bolesnik mora biti na promatranju najmanje 30 minuta nakon ubrizgavanja i dok se spontano ne pomokri.



Preporučena doza:

Preporučena doza je 100 jedinica lijeka BOTOX u injekcijama od 0,5 ml (5 jedinica) na 20 mjesta u detruzor.

Dodatne informacije:

Kliničko poboljšanje može se javiti unutar 2 tjedna. Ponovno ubrizgavanje može se razmotriti u bolesnika kada se klinički učinak prethodne injekcije smanji (medijan trajanja u kliničkim ispitivanjima faze 3 bio je 166 dana [~24 tjedna], na temelju zahtjeva bolesnika za ponovnim liječenjem), ali ne prije nego što je proteklo 3 mjeseca od prethodnog ubrizgavanja u mokraćni mjehur.

Urinarna inkontinencija zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora

Preporučena igla:

Može se upotrijebiti fleksibilni ili rigidni cistoskop. Injekcijska igla mora se napuniti s približno 1 ml prije početka ubrizgavanja (ovisno o dužini igle) kako bi se iz igle istisnuo sav zrak.

Smjernice za primjenu:

Prije ubrizgavanja može se primijeniti ili intravezikalna instilacija razrijeđenog lokalnog anestetika (sa sedacijom ili bez nje) ili opća anestezija, prema uvriježenoj praksi. Ako se koristi instilacija lokalnog anestetika, mokraćni mjehur treba drenirati i isprati sterilnom otopinom natrijevog klorida prije sljedećih koraka u postupku.

Rekonstituirani BOTOX (200 jedinica/30 ml) ubrizgava se u mišić detruzor putem fleksibilnog ili rigidnog cistoscopa, izbjegavajući trigonum i bazu. Mokraćni mjehur treba instilirati dovoljnom količinom otopine natrijevog klorida da bi se postigla prikladna vizualizacija za injekcije, ali se mora izbjeći prekomjerna distenzija.

Igla se mora uvesti oko 2 mm u detruzor, a 30 injekcija od 1 ml (ukupan volumen: 30 ml) mora se rasporediti u razmaku od otprilike 1 cm (vidjeti sliku iznad). Za završnu injekciju treba ubrizgati

otprilike 1 ml sterilne 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida za injekcije kako bi se primijenila puna doza. Nakon ubrizgavanja, otopina natrijevog klorida koja se koristila za vizualizaciju zida mokraćnog mjehura treba se drenirati. Bolesnika treba promatrati najmanje 30 minuta nakon ubrizgavanja.

Preporučena doza: Preporučena doza je 200 jedinica lijeka BOTOX u injekcijama od 1 ml (~6,7 jedinica) na 30 mjesta u detruzor.

Dodatne informacije: Kliničko poboljšanje obično se javlja unutar 2 tjedna. Ponovno ubrizgavanje može se razmotriti u bolesnika kada se klinički učinak prethodnog ubrizgavanja smanji (medijan trajanja u kliničkim ispitivanjima faze 3 bio je 256-295 dana (~36-42 tjedna) za BOTOX od 200 jedinica, na temelju zahtjeva bolesnika za ponovnim liječenjem), ali ne prije nego što je proteklo 3 mjeseca od prethodnog ubrizgavanja u mokraćni mjehur.

POREMEĆAJI KOŽE I KOŽNIH PRIVJESAKA:

Primarna hiperhidroza aksile

Preporučena igla: Sterilna igla veličine 30 G.

Smjernice za primjenu: Hiperhidrozno područje može se definirati primjenom standardnih tehnika bojanja, npr. Minorova testa s jodom i škrobom.

Preporučena doza: Intradermalno se ubrizgava 50 jedinica lijeka BOTOX, 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 jedinica lijeka BOTOX po aksili ne mogu se preporučiti. Ubrizgavanja se ne smiju ponavljati češće od svakih 16 tjedana (vidjeti dio 5.1).

Dodatne informacije: Klinički znakovi poboljšanja općenito se javljaju unutar prvog tjedna od ubrizgavanja. BOTOX se može ponovno ubrizgati kada se klinički učinak prethodne injekcije smanji i ako nadležni liječnik smatra da je to potrebno.

SVE INDIKACIJE:

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

- Izvršiti kliničku provjeru, koja može obuhvatiti elektromiografski pregled u specijalističkoj ambulanti, radi ispitivanja djelovanja toksina na mišić(e) u koji se lijek ubrizgao;
- Analizirati uzroke neuspjeha, npr. loš odabir mišića za ubrizgavanje, nedovoljna doza, loša tehnika ubrizgavanja, pojava fiksne kontrakture, preslabi antagonistički mišići, stvaranje antitijela koja neutraliziraju toksin;
- Preispitati prikladnost liječenja botulinskim toksinom tipa A;
- Ako nema nuspojava nakon prvog ciklusa liječenja, započeti drugi ciklus liječenja na sljedeći način: i) prilagoditi dozu uzevši u obzir analizu neuspjeha prethodnog ciklusa; ii) upotrijebiti EMG; i iii) održavati razmak od tri mjeseca između dva ciklusa liječenja.

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

U liječenju odraslih bolesnika, uključujući liječenje za više indikacija, maksimalna ukupna doza u intervalu od 12 tjedana ne bi trebala prijeći 400 jedinica.

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 ubrizgavanja.

BOTOX za zbrinjavanje poremećaja mokraćnog mjehura također je kontraindiciran u:

- bolesnika koji imaju infekciju mokraćnog sustava u vrijeme liječenja;
- bolesnika koji imaju akutnu urinarnu retenciju u vrijeme liječenja, a ne koriste kateter redovito;
- bolesnika koji ne žele i/ili ne mogu započeti kateterizaciju nakon liječenja ako je ona potrebna.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučene doze i učestalost primjene lijeka BOTOX ne smiju se prekoračiti zbog mogućeg rizika od predoziranja, pretjerane mišićne slabosti, širenja toksina na udaljena mjesta i stvaranja neutralizirajućih antitijela. U bolesnika koji još nisu bili liječeni, liječenje treba započeti najnižom preporučenom dozom za određenu indikaciju.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Propisivači i bolesnici moraju biti svjesni da nuspojave mogu nastupiti unatoč dobrom podnošenju prethodnih ubrizgavanja. Stoga treba biti na oprezu pri svakom davanju lijeka.

Prijavljene su nuspojave povezane sa širenjem botulinskog toksina tipa A dalje od mjesta ubrizgavanja (vidjeti dio 4.8). One su ponekad za posljedicu imale smrtni ishod, koji je u nekim slučajevima bio povezan s disfagijom, pneumonijom i/ili značajnom slabošću. Ti su simptomi u skladu s mehanizmom djelovanja botulinskog toksina i prijavljeni su nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon injekcije. Rizik od pojave tih simptoma vjerojatno je najveći u bolesnika koji u podlozi imaju stanja i popratne bolesti koje ih čine podložnijima za nastanak tih simptoma, uključujući djecu i odrasle liječene zbog spasticiteta, a koji su liječeni visokim dozama.

Bolesnici liječeni terapijskim dozama također mogu osjetiti izrazitu mišićnu slabost.

Prije odluke o liječenju lijekom BOTOX mora se uzeti u obzir odnos koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Disfagija je bila prijavljena i nakon injekcije u druga mjesta osim cervikalne muskulature (vidjeti odlomak „cervikalna distonija“ u dijelu 4.4).

BOTOX se smije primijeniti samo uz izuzetan oprez i pod strogim nadzorom u bolesnika sa supklinički ili klinički dokazanim poremećajima neuromuskularne transmisije, npr. miastenijom gravis ili Eaton-Lambertovim sindromom, u bolesnika s perifernim motoričkim neuropatijama (npr. amiotrofičnom lateralnom sklerozom ili motoričkom neuropatijom) i u bolesnika koji u podlozi imaju neurološke poremećaje. Takvi 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 značajnih sistemskih učinaka, uključujući jaku disfagiju i kompromitirano disanje. Lijek koji sadrži botulinski toksin u tih se bolesnika mora primjenjivati 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 izniman oprez.

Bolesnicima i njegovateljima treba napomenuti 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 pokretne bolesnike mora se upozoriti da s fizičkom aktivnošću nastave postupno.

Prije primjene lijeka BOTOX potrebno je dobro razumjeti odgovarajuću anatomiju i sve postojeće anatomske promjene nastale zbog prethodnih kirurških zahvata te se mora izbjegavati ubrizgavanje u osjetljiva anatomska područja.

Nakon primjene lijeka BOTOX blizu toraksa prijavljen je pneumotoraks povezan s postupkom ubrizgavanja. Potreban je oprez u slučaju ubrizgavanja lijeka BOTOX u blizini pluća (osobito apeksa) ili u blizini drugih osjetljivih anatomske struktura.

Ozbiljne nuspojave, uključujući smrtne ishode, prijavljene su u bolesnika koji su primili injekcije lijeka BOTOX za neodobrene indikacije izravno u žlijezde slinovnice, oro-lingvalno-faringealno područje te u jednjak i želudac. Neki od tih bolesnika već su i prije imali disfagiju i značajnu slabost.

Rijetko su prijavljene ozbiljne i/ili trenutačne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, serumsku bolest, urtikariju, edem mekih tkiva i dispneju. Neke od tih reakcija prijavljene su nakon primjene lijeka BOTOX u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima povezanim sa sličnim reakcijama. U slučaju pojave navedenih reakcija, daljnje ubrizgavanje lijeka BOTOX mora se prekinuti i moraju se odmah primijeniti odgovarajuće mjere liječenja, npr. adrenalin. Prijavljen je jedan slučaj anafilaksije, u kojem je bolesnik preminuo nakon ubrizgavanja lijeka BOTOX neprikladno razrijeđenog s 5 ml lidokaina od 1%.

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, hipoestezije, osjetljivosti na dodir, oticanja, eritema i/ili krvarenja/stvaranja modrica. Bol i/ili anksioznost povezane s uporabom igle mogu uzrokovati vazovagalne odgovore npr. sinkopu, hipotenziju i dr.

Potrebno je primijeniti oprez kad se BOTOX primjenjuje u prisutnosti upalnog procesa na predloženom mjestu ubrizgavanja ili izrazite slabosti ili atrofije ciljnih mišića. Oprez je potreban i kod primjene lijeka BOTOX za liječenje bolesnika s perifernim motoričkim neuropatskim bolestima (npr. amiotrofičnom lateralnom sklerozom ili motoričkom neuropatijom).

Postoje i prijave nuspojava nakon primjene lijeka BOTOX vezane uz kardiovaskularni sustav, uključujući aritmiju i infarkt miokarda, od kojih neke sa smrtnim ishodom. Neki od tih bolesnika imali su faktore rizika, uključujući kardiovaskularnu bolest.

Prijavljeni su i novonastali ili ponovljeni napadaji, osobito u odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji imaju predispoziciju za razvoj takvih događaja. Točan odnos tih nuspojava i injekcije botulinog toksina nije ustanovljen. Slučajevi zabilježeni kod djece uglavnom su se odnosili na djecu s cerebralnom paralizom liječenom zbog spasticiteta.

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

Kliničke fluktuacije tijekom ponovljene primjene lijeka BOTOX (kao i svih botulinških toksina) mogu biti posljedica različitih postupaka rekonstitucije, vremenskih razmaka između ubrizgavanja, mišića u koje se lijek ubrizgava i malih razlika u parametrima potentnosti dobivenih korištenom metodom biološkog ispitivanja.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka BOTOX u indikacijama različitima od onih opisanih za pedijatrijsku populaciju u dijelu 4.1 nisu ustanovljene. Nakon stavljanja lijeka u promet, moguće širenje toksina na udaljena mjesta vrlo je rijetko prijavljeno u pedijatrijskih bolesnika s popratnim bolestima, pretežno cerebralnom paralizom. Doze koje su se primjenjivale u tim slučajevima uglavnom su bile veće od preporučenih (vidjeti dio 4.8).

Postoje rijetke spontane prijave smrtnog ishoda, ponekad povezanog s aspiracijskom pneumonijom, u djece s teškom cerebralnom paralizom nakon liječenja botulinskim toksinom, uključujući nakon primjene za neodobrene indikacije (npr. u područje vrata). Izuzetan oprez potreban je pri liječenju pedijatrijskih bolesnika sa značajnom neurološkom slabošću, disfagijom ili nedavnom aspiracijskom pneumonijom ili bolešću pluća. Na liječenje bolesnika slabog osnovnog zdravstvenog stanja treba se odlučiti samo ako se smatra da potencijalna korist u određenog bolesnika nadmašuje rizik.

NEUROLOŠKI POREMEĆAJI:

Fokalni spasticitet gležnja i stopala povezan s pedijatrijskom cerebralnom paralizom te fokalnim spasticitetom gležnja, stopala, ručnog zgloba i šake 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 uobičajenim načinima liječenja. BOTOX vjerojatno neće biti učinkovit u poboljšanju raspona pokretljivosti zglobova zahvaćenih fiksnim kontrakturama.

BOTOX se ne smije koristiti za liječenje fokalnog spasticiteta gornjih udova (šake i ručnog zgloba) i donjih udova (gležnja i stopala) nakon moždanog udara u odraslih bolesnika ako se ne očekuje da će smanjenje mišićnog tonusa dovesti do poboljšanja funkcioniranja (npr. poboljšanja hodanja) ili do ublažavanja simptoma (npr. smanjenja boli), niti zato da se olakša skrb za bolesnike. Kod spasticiteta donjih udova, poboljšanje aktivne funkcije može biti ograničeno ako se liječenje lijekom BOTOX započne više od 2 godine nakon moždanog udara ili u bolesnika s manje teškim spasticitetom gležnja (rezultat prema modificiranoj Ashworthovoj ljestvici (engl. *Modified Ashworth Scale*, MAS) < 3).

Potreban je oprez prilikom liječenja odraslih bolesnika sa spasticitetom nakon moždanog udara koji mogu imati povećan rizik od pada.

- BOTOX treba primjenjivati s oprezom u liječenju fokalnog spasticiteta gornjih udova (ručnog zgloba i šake) i donjih udova (gležnja i stopala) nakon moždanog udara u starijih bolesnika sa značajnom popratnom bolešću, a liječenje se smije započeti samo ako se smatra da korist liječenja nadmašuje potencijalni rizik.
- BOTOX se može primjenjivati u liječenju spasticiteta gornjih i/ili donjih udova poslije moždanog udara samo nakon ocjene zdravstvenih radnika koji imaju iskustva s rehabilitacijom bolesnika nakon moždanog udara.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su smrtni slučajevi (ponekad povezani s aspiracijskom pneumonijom) te moguće širenje toksina na udaljena mjesta u djece s popratnim bolestima, pretežno cerebralnom paralizom, nakon liječenja botulinskim toksinom. Vidjeti upozorenja u odlomku "Pedijatrijska populacija" u dijelu 4.4.

Blefarospazam

Smanjeno treptanje oka nakon ubrizgavanja 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 ubrizgavanje u područje donje vjeđe zbog mogućeg izvruća vjeđe te primijeniti opsežno liječenje u

slučaju bilo kakvog oštećenja epitela. To može zahtijevati uporabu zaštitnih kapi, masti, terapijskih mekih kontaktnih leća ili zatvaranje oka okluzijama ili drugim sredstvima.

U mekom tkivu vjeđa može doći do pojave ekhimoza. To se može izbjeći primjenom laganog pritiska na mjesto ubrizgavanja odmah nakon primjene.

Zbog antikolinergičke aktivnosti botulinskog toksina, oprez je potreban pri liječenju bolesnika u kojih postoji rizik od pojave glaukoma uskog kuta, uključujući bolesnike s anatomski uskim kutovima.

Cervikalna distonija

Bolesnike s cervikalnom distonijom mora se upozoriti na mogućnost pojave disfagije, koja može biti vrlo blaga, ali i ozbiljna. Disfagija može trajati dva do tri tjedna nakon ubrizgavanja, ali prijavljeno je da može trajati i do pet mjeseci nakon injekcije. Usljed disfagije postoji rizik od aspiracije, dispneje i moguće potrebe za enteralnom prehranom preko sonde. U rijetkim je slučajevima nakon disfagije zabilježena aspiracijska pneumonija sa smrtnim ishodom.

Ograničavanje doze koja se ubrizgava u sternokleidomastoidni mišić na manje od 100 jedinica može smanjiti pojavu disfagije. U bolesnika s manjom mišićnom masom vrata ili bolesnika koji su primili obostranu injekciju u sternokleidomastoidni mišić prijavljen je veći rizik od pojave disfagije. Disfagija nastaje kao posljedica širenja toksina u ezofagusnu muskulaturu. Injekcije u mišić *levator scapulae* mogu biti povezane s povećanim rizikom od infekcije gornjih dišnih putova i disfagije.

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

Kronična migrena

Sigurnost i djelotvornost u prevenciji glavobolje u bolesnika s epizodnom migrenom (glavobolje < 15 dana u mjesecu) ili kroničnom tenzijskom glavoboljom nisu ustanovljene. Sigurnost i djelotvornost lijeka BOTOX u bolesnika s glavoboljom uzrokovanom prekomjernim uzimanjem lijekova (sekundarna glavobolja) nisu ispitivane.

POREMEĆAJI MOKRAĆNOG MJEHURA:

Potreban je odgovarajući oprez 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 sukladno medicinskoj indikaciji sve do 12 tjedana. Bolesnike se mora uputiti da se obrate svom liječniku ako osjete poteškoće u pražnjenju mjehura jer je možda potrebna kateterizacija.

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur

Muškarci s prekomjernom aktivnošću mokraćnog mjehura i znakovima ili simptomima urinarne opstrukcije ne smiju se liječiti lijekom BOTOX.

Urinarna inkontinencija zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora

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

POREMEĆAJI KOŽE I KOŽNIH PRIVJESAKA:

Primarna hiperhidroza aksile

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Teoretski, učinak botulinskog toksina mogu pojačati aminoglikozidni antibiotici ili spektinomycin i drugi lijekovi koji utječu na neuromuskularnu transmisiju (npr. neuromuskularni blokatori).

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

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Nisu prijavljene klinički značajne interakcije.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u djece.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o sigurnosti primjene botulinskog toksina tipa A u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. BOTOX se ne smije primjenjivati u trudnoći niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim ako to nije nužno.

Dojenje

Nema podataka o tome izlučuje li se BOTOX u majčino mlijeko. Ne preporučuje se primjena lijeka BOTOX tijekom dojenja.

Plodnost

Nema odgovarajućih podataka o učinku primjene botulinskog toksina tipa A na plodnost žena reproduktivne dobi. 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 provedena ispitivanja 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 upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Općenito

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, nuspojave koje su prema ispitivačima bile povezane s lijekom BOTOX prijavljene su u 35% bolesnika s blefarospazmom, 28% s cervikalnom distonijom, 8% s pedijatrijskim spasticitetom, 11% s primarnom hiperhidrozom aksile, 16% s fokalnim spasticitetom gornjih udova povezanim s moždanim udarom i 15% s fokalnim spasticitetom donjih udova povezanim s moždanim udarom. U kliničkim ispitivanjima kod prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura, incidencija je bila 26% pri prvom liječenju i 22% pri drugom liječenju. U kliničkim ispitivanjima kod prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora u odraslih, incidencija je bila 32% kod prvog liječenja i smanjila se na 18% kod drugog liječenja. Kod prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora u pedijatrijskih bolesnika incidencija je bila 6,2% kod prvog liječenja. U kliničkim ispitivanjima kod kronične migrene, incidencija je bila 26% kod prvog liječenja i smanjila se na 11% kod drugog liječenja.

Općenito se nuspojave javljaju u prvih nekoliko dana nakon injekcije, uglavnom su prolazne prirode, ali mogu potrajati nekoliko mjeseci, a u rijetkim slučajevima i duže.

Lokalna mišićna slabost očekivan je farmakološki učinak botulinskog toksina u mišićnom tkivu. Međutim, prijavljena je slabost okolnih mišića i/ili mišića udaljenih od mjesta ubrizgavanja.

Kao što je i očekivano za postupak primjene bilo koje injekcije, mogu se javiti lokalizirana bol, upala, parestezija, hipoestezija, osjetljivost na dodir, oticanje/edem, eritem, lokalizirana infekcija, krvarenje i/ili stvaranje modrica koji su povezani s injekcijom. Bol i/ili anksioznost povezane s uporabom igle u nekim su slučajevima rezultirale vazovagalnim odgovorom, uključujući prolaznu simptomatsku hipotenziju i sinkopu. Nakon injekcija botulinskog toksina također je prijavljena pojava vrućice i sindroma gripe.

Nuspojave su podijeljene u sljedeće kategorije, ovisno o tome koliko se često javljaju: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Slijede popisi nuspojava, koji se razlikuju ovisno o dijelu tijela u koji se BOTOX ubrizgava.

NEUROLOŠKI POREMEĆAJI:

Fokalni spasticitet donjih udova u pedijatrijskih bolesnika

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićna slabost	manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	istegnuće ligamenta, abrazija kože	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	poremećaj hoda, bol na mjestu injekcije	često

Fokalni spasticitet gornjih udova povezan s moždanim udarom u odraslih

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u ekstremitetima, slabost mišića	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, periferni edem	često

Nisu primijećene promjene u sveukupnom sigurnosnom profilu kod ponovljenog doziranja.

Fokalni spasticitet donjih udova povezan s moždanim udarom u odraslih

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgiya, mišićno-koštana ukočenost, slabost mišića	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	pad	često

Nisu primijećene promjene u sveukupnom sigurnosnom profilu kod ponovljenog doziranja.

Blefarospazam, hemifacijalni spazam i povezane distonije

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, facijalna pareza, facijalna paraliza	manje često
Poremećaji oka	ptoza vjeđa	vrlo često
	točkasti keratitis, lagofthalmos, suhe oči, fotofobija, iritacija oka, pojačano suženje očiju	često
	keratitis, ektropija, diplopija, entropija, smetnje i zamućenje vida	manje često
	edem vjeđa	rijetko
	ulcerozni keratitis, oštećenje rožničnog epitela, perforacija rožnice	vrlo rijetko
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

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
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
	mišićno-koštana ukočenost, bolnost	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol	vrlo često
	astenija, bolest slična gripici, malaksalost	često
	vrućica	manje često

Kronična migrena

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, migrena uključujući pogoršanje migrene, 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, mišićni grčevi, ukočenost mišića, slabost mišića	često
	bol u čeljusti	manje često
	znak Meřista (lateralno podizanje obrva)	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu ubrizgavanja	često
Poremećaji probavnog sustava	disfagija	manje često

Stopa prekida liječenja zbog nuspojava u kliničkim ispitivanjima faze 3 bila je 3,8% u bolesnika liječenih lijekom BOTOX i 1,2% u onih koji su primali placebo.

POREMEĆAJI MOKRAĆNOG MJEHURA:

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnog sustava	vrlo često
	bakteriurija	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	dizurija	vrlo često
	urinarna retencija, polakisurija, leukociturija	često
Pretrage	volumen rezidualnog urina*	često

**povećan volumen rezidualnog urina nakon mokrenja koji ne zahtijeva kateterizaciju*

Nuspojave povezane s postupkom koje su se često javljale bile su dizurija i hematurija.

Čista intermitentna kateterizacija započeta je u 6,5% bolesnika nakon liječenja dozom od 100 jedinica lijeka BOTOX, za razliku od 0,4% u placebo skupini.

Od 1242 bolesnika u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, 41,4% bolesnika (n = 514) bilo je u dobi od ≥ 65 godina, a njih 14,7% (n = 182) u dobi od ≥ 75 godina. U tim ispitivanjima nije primijećena ukupna razlika u sigurnosnom profilu nakon liječenja lijekom BOTOX u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od < 65 godina, s izuzetkom infekcije mokraćnih putova, čija je incidencija bila viša u starijih bolesnika u odnosu na mlađe bolesnike i u skupini koja je primala placebo i u onoj liječenoj lijekom BOTOX.

Nisu primijećene promjene u sveukupnom sigurnosnom profilu kod ponovljenog doziranja.

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u pedijatrijskih bolesnika

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnog sustava	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	dizurija*, bol u mokraćnoj cijevi*	često
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena	često

**nuspojave vezane uz postupak provođenja terapije*

U jednom dvostruko slijepom, randomiziranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama provedenom na 55 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina, nuspojave su općenito bile usporedive s poznatim sigurnosnim profilom u odraslih osoba s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom, ali slučajevi boli u mokraćnoj cijevi i abdomenu bili su također zabilježeni u ovom malom ispitivanju pedijatrijske populacije s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom.

Vidjeti dijelove 4.2 i 5.1.

Urinarna inkontinencija zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora u odraslih

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnog sustava, ^{a,b} bakteriurija ^b	vrlo često
Pretrage	volumen rezidualnog urina ^{**b}	vrlo često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica ^a	često
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija ^a	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićna slabost ^a , mišićni grčevi ^a	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	retencija urina ^{a,b}	vrlo često
	hematurija ^{*a,b} , dizurija ^{*a,b} , divertikul mokraćnog mjehura ^a	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor ^a , poremećaj hoda ^a	često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	autonomna disrefleksija ^{*a} , pad ^a	često

**nuspojave vezane uz postupak provođenja terapije*

***povišeni PVR koji ne zahtijeva kateterizaciju*

a Nuspojave koje se pojavljuju u fazi 2 i glavnim ispitivanjima faze 3

b Nuspojave koje se pojavljuju u ispitivanju lijeka BOTOX 100 jedinica nakon stavljanja u promet u MS bolesnika koji nisu bili kateterizirani prije liječenja.

U kliničkim je ispitivanjima infekcija mokraćnog sustava prijavljena u 49,2% bolesnika liječenih dozom od 200 jedinica lijeka BOTOX i u 35,7% bolesnika koji su primali placebo (53,0% bolesnika s multiplom sklerozom liječenih dozom od 200 jedinica naspram 29,3% bolesnika koji su primali placebo; 45,4% bolesnika s ozljedom kralježnične moždine liječenih dozom od 200 jedinica naspram 41,7% bolesnika koji su primali placebo). Retencija urina prijavljena je u 17,2% bolesnika liječenih dozom od 200 jedinica lijeka BOTOX i 2,9% bolesnika koji su primali placebo (28,8% bolesnika s multiplom sklerozom liječenih dozom od 200 jedinica naspram 4,5% bolesnika koji su primali placebo; 5,4% bolesnika s ozljedom kralježnične moždine liječenih dozom od 200 jedinica naspram 1,4% bolesnika koji su primali placebo).

Nisu primijećene promjene u vrsti nuspojava kod ponovljenog doziranja.

Nije bilo razlike u godišnjoj stopi egzacerbacije multiple skleroze (MS) (tj. broju slučajeva egzacerbacije MS-a po bolesnik-godini) – (BOTOX=0,23; placebo=0,20) u bolesnika s dijagnozom multiple skleroze koji su bili uključeni u glavna ispitivanja, niti u ispitivanju nakon stavljanja u promet lijeka Botox 100 jedinica u MS bolesnika koji nisu bili kateterizirani prije liječenja (BOTOX=0, placebo=0,07).

U glavnim ispitivanjima, među bolesnicima koji nisu bili kateterizirani prije liječenja, kateterizacija je obavljena u 38,9% bolesnika nakon liječenja dozom od 200 jedinica lijeka BOTOX, u usporedbi sa 17,3% bolesnika u skupini koja je primala placebo.

U ispitivanju nakon stavljanja u promet lijeka BOTOX 100 jedinica, u MS bolesnika koji nisu bili kateterizirani prije liječenja, kateterizacija je uvedena u 15,2% bolesnika nakon liječenja lijekom BOTOX 100 jedinica naspram 2,6% bolesnika koji su primili placebo (vidjeti dio 5.1).

Prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora u pedijatrijskih bolesnika

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Infekcije i infestacije	bakteriurija	vrlo često
	infekcija mokraćnog sustava, leukociturija	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	hematurija, bol u mjehuru*	često

**nuspojava vezana uz postupak*

Nisu primijećene promjene u vrsti nuspojava kod ponovljenog doziranja.

Vidjeti dijelove 4.2 i 5.1.

POREMEĆAJI KOŽE I KOŽNIH PRIVJESAKA:

Primarna hiperhidroza aksile

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, parestezija	često
Krvožilni poremećaji	navale 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 ubrizgavanja	vrlo često
	bol, edem na mjestu ubrizgavanja, krvarenje na mjestu ubrizgavanja, preosjetljivost na mjestu ubrizgavanja, iritacija na mjestu ubrizgavanja, astenija, reakcije na mjestu ubrizgavanja	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 nikakav obrazac s obzirom na zahvaćena anatomski mjesta. Ovo stanje se povuklo u približno 30% bolesnika unutar četiri mjeseca.

Slabost ruke prijavljena je manje često (0,7%), a bila je blage i prolazne prirode, nije zahtijevala liječenje i oporavak je bio bez posljedica. Ta nuspojava može biti povezana s liječenjem, tehnikom ubrizgavanja ili oba ta uzroka. U slučaju prijavljivanja manje česte slabosti mišića, može se razmotriti neurološki pregled. Osim toga, prije sljedećeg ubrizgavanja preporučuje se ponovna procjena tehnike ubrizgavanja kako bi se osiguralo intradermalno davanje injekcije.

U jednom nekontroliranom ispitivanju sigurnosti lijeka BOTOX (50 jedinica po aksili) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina (n=144), nuspojave koje su se javile u više od jednog bolesnika (svaka u 2 bolesnika) uključivale su bol na mjestu ubrizgavanja i hiperhidrozu (znojenje izvan aksile).

Dodatne informacije

Sljedeći popis sadrži nuspojave ili druge medicinski značajne štetne događaje koji su prijavljeni otkad je lijek stavljen u promet, neovisno o indikaciji, i koji se mogu javiti uz one navedene u dijelu 4.4 (Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi) i dijelu 4.8 (Nuspojave);

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaksija, angioedem, serumska bolest, urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija
Poremećaji živčanog sustava	brahijalna plexopatija, disfonija, dizartrijska pareza lica, hipoestezija, mišićna slabost, miastenija gravis, periferna neuropatija, parestezija, radikulopatija, napadaji, sinkopa, paraliza lica
Poremećaji oka	glaukom zatvorenog kuta (u liječenju blefarospazma), strabizam, zamućen vid, poremećaj vida, suhoća oka (povezana s periokularnim ubrizgavanjem), edem vjeđe
Poremećaji uha i labirinta	hipoakuzija, tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji	aritmija, infarkt miokarda
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	aspiracijska pneumonija (ponekad sa smrtnim ishodom), dispneja, depresija disanja, zatajenje disanja
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu, proljev, konstipacija, suha usta, disfagija, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija, psorijatični dermatitis, multififormni eritem, hiperhidroza, madaroza, svrbež, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićna atrofija, mialgija, lokalizirano trzanje mišića/nevoljne mišićne kontrakcije
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	denervacijska atrofija, malaksalost, 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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje lijekom BOTOX relativan je pojam i ovisi o dozi, mjestu ubrizgavanja i inherentnim svojstvima tkiva. Nisu primijećeni slučajevi sustavne toksičnosti kod slučajnog ubrizgavanja lijeka BOTOX. Vrlo visoke doze mogu uzrokovati lokalnu ili udaljenu generaliziranu i duboku neuromuskularnu paralizu.

Nisu prijavljeni slučajevi gutanja lijeka BOTOX.

Znakovi i simptomi predoziranja nisu vidljivi neposredno nakon ubrizgavanja. Ako dođe do slučajnog ubrizgavanja ili gutanja ili se sumnja na predoziranje, bolesnik mora biti pod liječničkim nadzorom i do nekoliko tjedana kako bi se uočili mogući progresivni znakovi i simptomi mišićne slabosti, koji mogu biti lokalni ili udaljeni od mjesta ubrizgavanja, a 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 pružiti odgovarajuće liječenje, što može uključivati i hospitalizaciju.

Ako je zahvaćena muskulatura orofarinksa i ezofagusa, može doći do aspiracije, što može dovesti do razvoja aspiracijske pneumonije. Ako dođe do paralize respiratornih mišića ili njihova značajna slabljenja, morat će se provesti intubacija i potpomognuta respiracija do oporavka, a možda će biti potrebna i traheostoma te produžena mehanička ventilacija uz opću suportivnu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali mišićni relaksansi, pripravci koji djeluju periferno, ATK oznaka: M03A X01

Mehanizam djelovanja

Botulinski toksin tip A blokira oslobađanje perifernog acetilkolina na presinaptičkim kolinergičnim živčanim završecima cijepanjem proteina SNAP-25, koji je neophodan za uspješno prihvaćanje i otpuštanje acetilkolina iz vezikula smještenih unutar živčanih završetaka.

Farmakodinamički učinak

Nakon injekcije dolazi do inicijalnog brzog i visokoafinitetnog vezivanja toksina za specifične receptore na površini stanica. Zatim slijedi prijenos toksina preko plazmatske membrane endocitozom posredovanom receptorima. Na kraju se toksin oslobađa u citosol što je popraćeno progresivnom inhibicijom otpuštanja acetilkolina. Klinički se to manifestira unutar 2-3 dana, a vršni učinak postiže se unutar 5-6 tjedana nakon ubrizgavanja. . Klinički dokazi upućuju na to da BOTOX smanjuje bol i neurogenu upalu i povisuje prag boli kože na toplinu u modelu kapsaicinom inducirane trigeminalne senzitivacije.

Oporavak obično nastupa unutar 12 tjedana nakon intramuskularnog ubrizgavanja, kada se živčani završeci oporave i ponovno spoje sa završnim pločama. Nakon intradermalne injekcije usmjerene na ekrine znojne žlijezde, učinak je u prosjeku trajao 7,5 mjeseci nakon prve injekcije u bolesnika liječenih dozom od 50 jedinica po aksili. Međutim, u 27,5% bolesnika učinak je trajao godinu dana ili više. Oporavak krajeva simpatičkih živaca koji inerviraju znojne žlijezde nakon intradermalne injekcije lijeka BOTOX nije ispitan.

Nakon ubrizgavanja u detruzor, BOTOX utječe na eferentne putove aktivnosti detruzora inhibicijom oslobađanja acetilkolina. Uz to, BOTOX može inhibirati aferentne neurotransmitere i osjetilne putove.

Klinička djelotvornost i sigurnost

NEUROLOŠKI POREMEĆAJI

Fokalni spasticitet gornjih udova u pedijatrijskih bolesnika

Djelotvornost i sigurnost lijeka BOTOX za liječenje spasticiteta gornjih udova u pedijatrijskih bolesnika u dobi od dvije godine i starijih ocjenjivana je u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je randomiziralo 235 pedijatrijska bolesnika (77 BOTOX 6 jedinica/kg, 78 BOTOX 3 jedinice/kg i 80 placebo) sa spasticitetom gornjih udova zbog cerebralne paralize (87%) ili moždanog udara (13%) i početnim rezultatom za lakat ili zapešće od najmanje 2 prema modificiranoj Ashworthovoj ljestvici (MAS). Ukupna doza od 3 jedinice/kg (maksimalno 100 jedinica) ili 6 jedinica/kg (maksimalno 200 jedinica) ili placebo ubrizgani su intramuskularno i raspodijeljeni na mišiće lakta ili zapešća i prstiju. Svi su bolesnici primili standardiziranu radnu terapiju. Upotreba elektromiografskog navođenja, tehnike stimulacije živaca ili ultrazvučne tehnike bila je potrebna kako bi se ispravno lokalizirao mišić za ubrizgavanje. Primarna mjera ishoda bila je prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost MAS rezultata glavne mišićne skupine (lakat ili zapešće) u 4. i 6. tjednu a ključna sekundarna mjera ishoda bila je prosječna sveukupna promjena općeg kliničkog dojma (engl. *clinical global impression*, CGI) prema procjeni liječnika u 4. i 6. tjednu. Ljestvica ostvarenja ciljeva (engl. *goal attainment scale*, GAS) prema procjeni liječnika za aktivne i pasivne ciljeve procijenjena je kao sekundarna mjera ishoda u 8. i 12. tjednu od strane liječnika. Bolesnici su praćeni 12 tjedana.

Prikladni bolesnici mogli su pristupiti otvorenom produžetku ispitivanja u kojem su primili do pet liječenja u dozama do 10 jedinica/kg (maksimalno 340 jedinica) ako su liječeni i donji udovi u kombinaciji s gornjim udovima.

Statistički značajna poboljšanja u odnosu na placebo pokazala su se u bolesnika liječenih s BOTOX 3 i 6 jedinica/kg za primarnu mjeru ishoda i u svim vremenskim točkama do 12. tjedna. Poboljšanje MAS rezultata bilo je slično u obje skupine liječene lijekom BOTOX. Međutim, razlika u odnosu na placebo ni u jednom trenutku nije bila ≥ 1 boda na MAS ljestvici. Vidjeti tablicu ispod. Prema analizi bolesnika s odgovorom učinak liječenja bio je u rasponu od otprilike 10-20%.

Rezultati primarne i sekundarne mjere ishoda djelotvornosti (mITT populacija)

	BOTOX 3 jedinica/kg (N=78)	BOTOX 6 jedinica/kg (N=77)	Placebo (N=79)
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti za glavne mišićne skupine (lakat ili zapešće) na MAS ljestvici^a			
Prosjek u 4. i 6. tjednu	-1,92*	-1,87*	-1,21
Srednja vrijednost CGI rezultata^b			
Prosjek u 4. i 6. tjednu	1,88	1,87	1,66
Srednja vrijednost GAS rezultata^c			
Pasivni ciljevi u 8. tjednu	0,23	0,30	0,06
Pasivni ciljevi u 12. tjednu	0,31	0,71*	0,11
Aktivni ciljevi u 8. tjednu	0,12	0,11	0,21
Aktivni ciljevi u 12. tjednu	0,26	0,49	0,52
Srednja vrijednost promjene od početnog FPS rezultata^d	N=11	N=11	N=18
4. tjedan	-4,91	-3,17	-3,55
6. tjedan	-3,12	-2,53	-3,27

* Statistički značajna razlika u odnosu na placebo ($p < 0,05$)

^a MAS je ljestvica od 6 bodova (0 [nema povećanja mišićnog tonusa], 1, 1+, 2, 3 i 4 [ukočenost uda u fleksiji ili ekstenziji] koja mjeri silu potrebnu kako bi se ekstremitet okretao oko zgloba, sa smanjenjem rezultata koji predstavlja poboljšanje spasticiteta.

^b CGI-jem je procijenjen odgovor na liječenje u pogledu toga kako je bolesnik funkcionirao u svom životu na ljestvicu od 9 bodova (-4=zabilježeno izrazito pogoršanje do +4=zabilježeno izrazito poboljšanje).

^c GAS je ljestvica od 6 bodova (-3 [gore nego na početku], -2 [jednako kao na početku], -1 [manje od očekivanog], 0 [očekivani cilj], +1 [nešto više od očekivanog], +2 [puno više od očekivanog]).

^d Bol je procijenjena u sudionika koji su bili u dobi od 4 godine i stariji te su imali rezultat boli > 0 na početku na ljestvici bolnih izraza na licu (eng. *faces pain scale*, FPS) (FPS: 0=bez boli do 10=jaka bol).

mITT = modificirana namjera liječenja; uključivao je sve randomizirane sudionike s valjanom početnom vrijednosti na MAS ljestvici za glavne mišićne skupine i najmanje jednim postpočetnim mjerenjem u 2., 4. ili 6. tjednu na MAS ljestvici za glavne mišićne skupine i CGI prema procjeni liječnika. mITT populacija analizirana je prema randomizacijskoj dodjeli, bez obzira na stvarno primljenu terapiju.

Fokalni spasticitet donjih udova u pedijatrijskih bolesnika

Djelotvornost i sigurnost lijeka BOTOX za liječenje spasticiteta donjih udova u pedijatrijskih bolesnika u dobi od dvije godine i starijih ocijenjena je u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je randomiziralo 384 pedijatrijska bolesnika (128 BOTOX 8 jedinica/kg, 126 BOTOX 4 jedinice/kg i 130 placeba) sa spasticitetom donjih udova zbog cerebralne paralize i rezultata gležnja od najmanje 2. Ukupna doza od 4 jedinice/kg (maksimalno 150 jedinica) ili 8 jedinica/kg (maksimalno 300 jedinica) ili placebo ubrizgana je intramuskularno i raspodijeljena na mišiće *gastrocnemius*, *soleus* i *tibialis posterior*. Svi su bolesnici primili standardiziranu fizikalnu terapiju. Upotreba elektromiografskog navođenja, tehnike stimulacije živaca ili ultrazvučne tehnike bila je potrebna kako bi se ispravno lokalizirao mišić za ubrizgavanje. Primarna mjera ishoda bila je prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost MAS rezultata gležnja u 4. i 6. tjednu a ključna sekundarna mjera ishoda bila je prosječna vrijednost CGI u 4. i 6. tjednu. GAS ljestvica za aktivne i pasivne ciljeve prema procjeni liječnika služila je kao sekundarna mjera ishoda u 8. i 12. tjednu. Hod je procijenjen korištenjem Edinburghske ocjene vizualnog hoda

(EVG, engl. *Edinburgh Visual Gait*) u 8. i 12. tjednu u podskupini bolesnika. Bolesnici su praćeni 12 tjedana.

Prikladni bolesnici mogli su pristupiti otvorenom produžetku ispitivanja u kojem su primili do pet liječenja u dozama do 10 jedinica/kg (maksimalno 340 jedinica) ako je liječeno više od jednog uda.

Statistički značajna poboljšanja u odnosu na placebo pokazala su se u bolesnika liječenih lijekom BOTOX 4 i 8 jedinica/kg u primarnoj mjeri ishoda i u svim vremenskim točkama do 12. tjedna. Poboljšanje MAS rezultata bilo je slično u obje skupine liječene lijekom BOTOX. Međutim, razlika u odnosu na placebo ni u jednom trenutku nije bila ≥ 1 bodu na MAS ljestvici. Vidjeti tablicu ispod. Prema analizi bolesnika s odgovorom, učinak liječenja bio je manji od 15% u svim vremenskim točkama.

Rezultati primarne i sekundarne mjere ishoda djelotvornosti (mITT populacija)

	BOTOX 4 jedinice/kg (N=125)	BOTOX 8 jedinica/kg (N=127)	Placebo (N=129)
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti plantarne fleksije na MAS ljestvici^a			
Prosjek u 4. i 6. tjednu	-1,01*	-1,06*	-0,80
Srednja vrijednost CGI rezultata^b			
Prosjek u 4. i 6. tjednu	1,49	1,65*	1,36
Srednja vrijednost GAS rezultata^c			
Pasivni ciljevi u 8. tjednu	0,18*	0,19*	-0,26
Pasivni ciljevi u 12. tjednu	0,27	0,40*	0,00
Aktivni ciljevi u 8. tjednu	-0,03*	0,10*	-0,31
Aktivni ciljevi u 12. tjednu	0,09	0,37*	-0,12
Srednja vrijednost promjene od početnog EVG rezultata^d			
8. tjedan	-2,11	-3,12*	-0,86
12. tjedan	-2,07	-2,57	-1,68

* Statistički značajna razlika u odnosu na placebo ($p < 0,05$)

^a MAS je ljestvica od 6 bodova (0 [nema povećanja mišićnog tonusa], 1, 1+, 2, 3 i 4 [ukočenost uda u fleksiji ili ekstenziji] koja mjeri silu potrebnu kako bi se ekstremitet okretao oko zgloba, sa smanjenjem rezultata koji predstavlja poboljšanje spasticiteta.

^b CGI-jem je procijenjen odgovor na liječenje u pogledu toga kako je bolesnik funkcionirao u svom životu na ljestvici od 9 bodova (-4=zabilježeno izrazito pogoršanje do +4=zabilježeno izrazito poboljšanje).

^c GAS je ljestvica od 6 bodova (-3 [gore nego na početku], -2 [jednako kao na početku], -1 [manje od očekivanog], 0 [očekivani cilj], +1 [nešto više od očekivanog], +2 [puno više od očekivanog]).

^d EVG je ljestvica od 11 stavki koja procjenjuje hod na temelju držanja stopala (5 stavki), držanja koljena (2 stavke), zamaha stopala (2 stavke) i zamaha koljena (2 stavke) korištenjem ordinalne ljestvice od 3 točke (0 [normalno], 1 [fleksija 1 ili ekstenzija 1] odnosno 2 [fleksija 2 ili ekstenzija 2] za svaku stavku).

mITT = modificirana namjera liječenja; uključivao je sve randomizirane sudionike s valjanom početnom vrijednosti na MAS ljestvici za glavne mišićne skupine i najmanje jednim postpočetnim mjerenjem u 2., 4. ili 6. tjednu na MAS ljestvici za glavne mišićne skupine i CGI prema procjeni liječnika. mITT populacija analizirana je prema randomizacijskoj dodjeli, bez obzira na stvarno primljenu terapiju.

U pedijatrijskih bolesnika sa spasticitetom donjih udova i analiziranim uzorcima iz jednog ispitivanja faze 3 i otvorenog produžetka ispitivanja razvila su se neutralizirajuća antitijela u 2 od 264 bolesnika (0,8%) liječena s lijekom BOTOX do 5 ciklusa liječenja. Oba bolesnika i dalje su imala kliničku korist koja je uslijedila s daljnjim liječenjem lijekom BOTOX.

Fokalni spasticitet gornjih udova povezan s moždanim udarom u odraslih

Djelotvornost i sigurnost lijeka BOTOX za liječenje spasticiteta gornjih udova u odraslih procijenjena je u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju.

Ispitivanje je randomiziralo 126 odraslih bolesnika (64 BOTOX i 62 placebo) sa spasticitetom gornjih udova (rezultat prema Ashworthovoj ljestvici od najmanje 3 za tonus pregibača zapešća i najmanje 2 za tonus pregibača prstiju) najmanje 6 mjeseci nakon moždanog udara. BOTOX (ukupna doza od 200 jedinica do 240 jedinica) ili placebo ubrizgani su intramuskularno u flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, te po potrebi u adductor pollicis i flexor pollicis longus. Preporučena je uporaba EMG-a/živčanog stimulatora da bi se pomoglo u ispravnom lociranju mišića za injekciju. Bolesnici su praćeni 12 tjedana.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je tonus mišića pregibača zapešća u 6. tjednu, mjeren rezultatom prema Ashworthovoj ljestvici. Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su opću liječničku procjenu, mišićni tonus pregibača prstiju i tonus pregibača palca u 6. tjednu. Rezultati ispitivanja o primarnoj mjeri ishoda i ključnim sekundarnim mjerama ishoda prikazani su u Tablici u nastavku.

Rezultati primarne i sekundarne mjere ishoda djelotvornosti u 6. tjednu

	BOTOX 200 do 240 jedinica (N=64)	Placebo (N=62)
Srednja vrijednost promjene tonusa mišića pregibača zapešća u odnosu na početnu vrijednost na Ashworthovoj ljestvici ^a	-1,7*	-0,5
Srednja vrijednost opće liječničke procjene odgovora na liječenje ^b	1,8*	0,6
Srednja vrijednost promjene tonusa mišića pregibača prstiju u odnosu na početnu vrijednost na Ashworthovoj ljestvici ^a	-1,3*	-0,5
Srednja vrijednost promjene tonusa mišića pregibača palca u odnosu na početnu vrijednost na Ashworthovoj ljestvici ^a	-1,66*	-0,48

* Značajno različito od placeba ($p \leq 0,05$)

^a Ashworthova ljestvica je ljestvica od 5 točaka (0 [bez povećanja mišićnog tonusa], 1, 2, 3, i 4 [ukočenost uda u fleksiji ili ekstenziji]) koja mjeri silu potrebnu kako bi se ekstremitet okretao oko zgloba, sa smanjenjem rezultata koji predstavlja poboljšanje spasticiteta.

^b Opća liječnička procjena procijenila je odgovor na liječenje u pogledu kako je bolesnik funkcionirao u njegovom/njezinom životu koristeći ljestvicu od -4 = zabilježeno pogoršanje do +4 = zabilježeno poboljšanje.

Fokalni spasticitet donjih udova povezan s moždanim udarom u odraslih

Djelotvornost i sigurnost lijeka BOTOX za liječenje spasticiteta donjih udova ocjenjena je u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju koje je randomiziralo 468 bolesnika nakon moždanog udara (233 BOTOX i 235 placebo) sa spasticitetom gležnja (rezultat za gležanj prema modificiranoj Ashworthovoj ljestvici [MAS] od najmanje 3), najmanje 3 mjeseca nakon moždanog udara. U ispitivanju su BOTOX u dozi do 300 do 400 jedinica ili placebo obavezno ubrizgani intramuskularno u mišiće *gastrocnemius*, *soleus* i *tibialis posterior* te po izboru u mišiće *flexor hallucis longus*, *flexor digitorum longus*, *flexor digitorum brevis*, *extensor hallucis* i *rectus femoris*. Primarna mjera ishoda bila je prosječna promjena MAS rezultata za gležanj u odnosu na početnu vrijednost, a sekundarna mjera ishoda bio je prosječan CGI (opća liječnička procjena odgovora, engl. *Physician Global Assessment of Response*) u 4. i 6. tjednu. Pokazane su statistički i klinički značajne razlike između skupina za lijek BOTOX u odnosu na placebo u primarnim mjerama ishoda djelotvornosti prema MAS rezultatu i ključnoj sekundarnoj mjeri CGI, te su prikazane u donjoj tablici. Kao primarna mjera ishoda, prosječni MAS rezultat u 4. i 6. tjednu nije pokazao poboljšanje od početne vrijednosti u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih u skupini liječenoj lijekom BOTOX u odnosu na placebo, vjerojatno zbog malog broja bolesnika.

Primarne i ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti (ITT populacija)

	BOTOX 300 do 400 jedinica (ITT) (N=233)	Placebo (N=235)
Srednje vrijednost promjena od početne vrijednosti plantarne fleksije gležnja u MAS rezultatu		
Prosjek u 4. i 6. tjednu	-0,8*	-0,6
Srednja vrijednost rezultata ispitivačeva općeg kliničkog dojma		
Prosjek u 4. i 6. tjednu	0,9*	0,7
Srednja vrijednost promjene u fleksiji nožnih prstiju u MAS rezultatu		
FHaL Prosjek u 4. i 6. tjednu	-1,02*	-0,6
FDL Prosjek u 4. i 6. tjednu	-0,88	-0,77
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti plantarne fleksije gležnja u MAS rezultatu, u bolesnika	≥65 godina N=60	≥65 godina N=64
Prosjek u 4. i 6. tjednu	-0,7	-0,7

*Značajno različito od placeba ($p < 0,05$)
ITT-namjera liječenja

Drugo dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, randomizirano, multicentrično kliničko ispitivanje faze 3 provedeno je u odraslih bolesnika nakon moždanog udara sa spasticitetom donjih udova koji je zahvatio gležanj. Ukupno je 120 bolesnika bilo randomizirano za primanje lijeka BOTOX (n=58) (ukupna doza od 300 jedinica) ili placeba (n=62). Ovo ispitivanje provedeno je isključivo s japanskim bolesnicima koji su imali rezultat prema modificiranoj Ashworthovoj ljestvici (MAS) ≥ 3 i koji su u prosjeku doživjeli moždani udar prije 6,5 godina.

U usporedbi s placebo, primijećeno je značajno poboljšanje u primarnoj mjeri ishoda – ukupnoj promjeni MAS rezultata za gležanj od početne vrijednosti do 12. tjedna, izračunatoj na temelju površine ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC). Značajna poboljšanja u odnosu na placebo uočena su i za srednju promjenu MAS rezultata za gležanj u odnosu na početnu vrijednost pri pojedinačnim posjetima nakon liječenja u 4., 6. i 8. tjednu. Pri tim je posjetima udio bolesnika koji su odgovorili na liječenje (bolesnici s poboljšanjem od barem 1 stupnja) također bio znatno veći nego u bolesnika koji su primali placebo.

Liječenje lijekom BOTOX povezivalo se i sa značajnim poboljšanjem ispitivačeva općeg kliničkog dojma (engl. *clinical global impression*, CGI) o funkcionalnoj onesposobljenosti (sekundarna mjera ishoda, bez prilagodbe za multiplicitet) u usporedbi s placebo. Nije bilo klinički značajnih poboljšanja funkcije prema liječnikovoj ocjenjnoj ljestvici (engl. *Physician's Rating Scale*, PRS) niti u brzini hoda.

Rezultati ispitivanja faze 3 prikazani su u nastavku.

Primarne i ključne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti

	BOTOX (N=58)	Placebo (N=62)	p- vrijednost
Srednja vrijednost AUC prema MAS rezultatu			
AUC (0. dan do 12. tjedna)	-8,5	-5,1	0,006
Srednja vrijednost promjene MAS rezultata od početne vrijednosti			
Početna vrijednost	3,28	3,24	
1. tjedan	-0,61	-0,52	0,222
4. tjedan	-0,88	-0,43	< 0,001
6. tjedan	-0,91	-0,47	< 0,001
8. tjedan	-0,82	-0,43	< 0,001
12. tjedan	-0,56	-0,40	0,240
Postotak bolesnika koji su odgovorili na liječenje*			
1. tjedan	52,6%	38,7%	0,128
4. tjedan	67,9%	30,6%	< 0,001
6. tjedan	68,4%	36,1%	< 0,001
8. tjedan	66,7%	32,8%	< 0,001
12. tjedan	44,4%	34,4%	0,272

*Bolesnici s poboljšanjem MAS rezultata od barem 1 stupnja od početne vrijednosti

Kod ponovljenog je liječenja primijećen dosljedan odgovor.

Kronična migrena

BOTOX blokira otpuštanje neurotransmitera vezanih uz uzrok boli. Mehanizam djelovanja lijeka BOTOX pri ublažavanju simptoma kronične migrene nije u potpunosti utvrđen. Pretklinička i klinička farmakodinamička ispitivanja pokazuju da BOTOX potiskuje perifernu senzitivizaciju, pa je stoga moguće i da blokira središnju senzitivizaciju.

Tablica u nastavku prikazuje glavne rezultate dobivene analizom objedinjenih podataka o djelotvornosti nakon dvaju liječenja lijekom BOTOX koji je primijenjen u intervalu od 12 tjedana u dvama kliničkim ispitivanjima faze 3 provedenima u bolesnika s kroničnom migrenom koji su unutar početnog razdoblja od 28 dana imali najmanje 4 epizode i ≥ 15 dana s glavoboljom (uz najmanje 4 sata neprekidne glavobolje), s time da se u danima s glavoboljom u najmanje 50% slučajeva radilo o migreni/vjerojatnoj migreni:

Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u 24. tjednu	BOTOX N=688	Placebo N=696	p- vrijednost
Učestalost dana s glavoboljom	-8,4	-6,6	p<0,001
Učestalost dana sa srednje teškom/teškom glavoboljom	-7,7	-5,8	p<0,001
Učestalost dana s migrenom/vjerojatnom migrenom	-8,2	-6,2	p<0,001
% bolesnika sa smanjenjem broja dana s glavoboljom od 50%	47%	35%	p<0,001
Ukupan zbroj sati glavobolje na dane s glavoboljom	-120	-80	p<0,001
Učestalost epizoda glavobolje	-5,2	-4,9	p=0,009
Ukupan rezultat ispitivanja utjecaja glavobolja (engl. <i>Headache Impact Test, HIT-6</i>)	-4,8	-2,4	p<0,001

Iako ispitivanja nisu imala statističku snagu potrebnu da prikažu razlike među podskupinama, učinak liječenja činio se manjim u podskupini bolesnika muškoga spola (n=188) i bolesnika koji nisu bijele rase (n=137) nego u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

POREMEĆAJI MOKRAĆNOG MJEHURA

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih

Dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, randomizirana, multicentrična klinička ispitivanja faze 3 u trajanju 24 tjedana provedena su u bolesnika s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom i simptomima urinarne inkontinencije, hitnosti i učestalog mokrenja. Ukupno je 1105 bolesnika čiji simptomi nisu bili prikladno zbrinuti najmanje jednom antikolinergičkom terapijom (neprikladan odgovor ili nepodnošljive nuspojave) bilo randomizirano za primanje 100 jedinica lijeka BOTOX (n=557) ili placeba (n=548).

U usporedbi s placebom, uz BOTOX (100 jedinica) su u oba ispitivanja primijećena značajna poboljšanja u promjeni dnevne učestalosti epizoda urinarne inkontinencije od početne vrijednosti u primarnoj vremenskoj točki u 12. tjednu (početna vrijednost bila je 5,49 za BOTOX i 5,39 za placebo), uključujući udio suhih bolesnika. Prema ljestvici za ocjenjivanje koristi liječenja, udio bolesnika koji su imali pozitivan odgovor na liječenje (stanje im se „značajno poboljšalo“ ili „poboljšalo“) u oba je ispitivanja bio značajno veći u skupini koja je primala BOTOX u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Značajna poboljšanja u usporedbi s placebom primijećena su i s obzirom na dnevnu učestalost mokrenja, hitnost i epizode noćurije. Značajno je veći bio i volumen mokraće po mokrenju. Značajna poboljšanja zabilježena su kod svih simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura od 2. tjedna.

U usporedbi s placebom, liječenje lijekom BOTOX bilo je povezano sa značajnim poboljšanjima u kvaliteti života vezanoj uz zdravlje prema upitniku za ocjenu kvalitete života kod inkontinencije (engl. *Incontinence Quality of Life*, I-QOL) (koji uključuje ponašanja izbjegavanja i ograničavanja, psihosocijalni utjecaj i socijalnu neugodu) te upitniku *King's Health* (KHQ) (koji uključuje utjecaj inkontinencije, ograničenja uloga, društvena ograničenja, fizička ograničenja, osobne veze, emocije, san/energiju i mjere suočavanja s ozbiljnošću bolesti).

Sveukupno nije zabilježena razlika u učinkovitosti liječenja lijekom BOTOX između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih u dobi < 65 godina.

Objedinjeni rezultati iz glavnih ispitivanja prikazani su u nastavku:

Primarne i sekundarne mjere ishoda djelotvornosti na početku ispitivanja i promjena u odnosu na početnu vrijednost prema objedinjenim rezultatima iz glavnih ispitivanja:

	BOTOX 100 jedinica (N=557)	Placebo (N=548)	p-vrijednost
Dnevna učestalost epizoda urinarne inkontinencije*			
Srednja početna vrijednost	5,49	5,39	
Srednja vrijednost promjene u 2. tjednu	-2,85	-1,21	< 0,001
Srednja vrijednost promjene u 6. tjednu	-3,11	-1,22	< 0,001
Srednja vrijednost promjene u 12. tjednu^a	-2,80	-0,95	< 0,001
Udio bolesnika s pozitivnim odgovorom na liječenje prema ljestvici za ocjenjivanje koristi liječenja (%)			
2. tjedan	64,4	34,7	< 0,001
6. tjedan	68,1	32,8	< 0,001
12. tjedan^a	61,8	28,0	< 0,001

Dnevna učestalost epizoda mokrenja			
Srednja početna vrijednost	11,99	11,48	
Srednja vrijednost promjene u 2. tjednu	-1,53	-0,78	< 0,001
Srednja vrijednost promjene u 6. tjednu	-2,18	-0,97	< 0,001
Srednja vrijednost promjene u 12. tjednu^b	-2,35	-0,87	< 0,001
Dnevna učestalost epizoda hitnog mokrenja			
Srednja početna vrijednost	8,82	8,31	
Srednja vrijednost promjene u 2. tjednu	-2,89	-1,35	< 0,001
Srednja vrijednost promjene u 6. tjednu	-3,56	-1,40	< 0,001
Srednja vrijednost promjene u 12. tjednu^b	-3,30	-1,23	< 0,001
Ukupan rezultat za kvalitetu života kod inkontinencije			
Srednja početna vrijednost	34,1	34,7	
Srednja vrijednost promjene u 12. tjednu^{bc}	+22,5	+6,6	< 0,001
Upitnik King's Health: Ograničenje uloga			
Srednja početna vrijednost	65,4	61,2	
Srednja vrijednost promjene u 12. tjednu^{bc}	-25,4	-3,7	< 0,001
Upitnik King's Health: Društveno ograničenje			
Srednja početna vrijednost	44,8	42,4	
Srednja vrijednost promjene u 12. tjednu^{bc}	-16,8	-2,5	< 0,001

* Postotak bolesnika koji su bili suhi (bez inkontinencije) u 12. tjednu bio je 27,1% za skupinu koja je primala BOTOX i 8,4% za skupinu koja je primala placebo. Udio bolesnika kod kojih je postignuto smanjenje epizoda inkontinencije od najmanje 75% i 50% u odnosu na početne vrijednosti bio je 46,0% odnosno 60,5% u skupini koja je primala BOTOX u usporedbi sa 17,7% odnosno 31,0% u skupini koja je primala placebo.

^a Dvije primarne mjere ishoda

^b Sekundarne mjere ishoda

^c Unaprijed definirana minimalno značajna promjena u odnosu na početnu vrijednost bila je +10 bodova za I-QOL i -5 bodova za KHQ

Medijan trajanja odgovora nakon liječenja lijekom BOTOX na temelju zahtjeva bolesnika za ponovnim liječenjem bio je 166 dana (~24 tjedna). Medijan trajanja odgovora, na temelju zahtjeva bolesnika za ponovnim liječenjem, u bolesnika koji su nastavili liječenje u otvorenom produžetku ispitivanja i koji su liječeni samo s lijekom BOTOX 100 jedinica (n=438), bio je 212 dana (~30 tjedana).

Premda je u ta dva klinička ispitivanja faze 3 ispitan tek ograničen broj bolesnika u dobi od < 40 godina (n=88, 8,0%), osoba koje nisu bijele rase (n=101, 9,1%) i muškaraca (n=135, 12,2%), podaci iz tih podskupina ukazivali su na pozitivan učinak liječenja. U muškaraca je zabilježena veća učestalost nuspojava retencije urina, volumena rezidualnog urina i polakisurije nego u žena. Rezultati za dvije primarne mjere ishoda u muškaraca prikazani su u nastavku:

Dvije primarne mjere ishoda djelotvornosti na početku ispitivanja i promjena u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika muškoga spola (objedinjeni rezultati iz glavnih ispitivanja):

	BOTOX 100 jedinica (N=61)	Placebo (N=74)	p-vrijednost
Dnevna učestalost epizoda urinarne inkontinencije			
Srednja početna vrijednost	5,61	4,33	
Srednja vrijednost promjene u 12. tjednu	-1,86	-1,23	0,612
Udio bolesnika s pozitivnim odgovorom na liječenje prema ljestvici za ocjenjivanje koristi liječenja (%)			
12. tjedan	40,7	25,4	0,060

Ukupno je 839 bolesnika ispitano u dugoročnom otvorenom produžetku ispitivanja (n=758 žena, n=81 muškarac). Za sve mjere ishoda djelotvornosti bolesnici su imali dosljedan odgovor kod ponovljenih liječenja. U podskupini od 345 bolesnika (n=316 žena, n=29 muškaraca) koji su došli do 12. tjedna 3. ciklusa liječenja, srednje vrijednosti smanjenja dnevne učestalosti urinarne inkontinencije bile su -3,07, -3,49 odnosno -3,49 epizoda u 12. tjednu nakon prvog, drugog odnosno trećeg liječenja dozom od 100 jedinica lijeka BOTOX. Odgovarajući udjeli bolesnika s pozitivnim odgovorom na liječenje prema ljestvici za ocjenjivanje koristi liječenja bili su 63,6%, 76,9% odnosno 77,3%.

U glavnim ispitivanjima niti jedan od 615 bolesnika čiji su uzorci analizirani nije razvio neutralizirajuća antitijela. U bolesnika čiji su uzorci analizirani iz glavnih ispitivanja faze 3 i otvorenih produžetaka ispitivanja, neutralizirajuća antitijela razvila su se u 0 od 954 bolesnika (0,0%) nakon što su primili doze lijeka BOTOX 100 jedinica te u 3 od 260 bolesnika (1,2%) nakon što su primili najmanje jednu dozu od 150 jedinica. Jedan od ta tri bolesnika i dalje je osjećao kliničku korist liječenja. U usporedbi sa ukupnom populacijom koja je liječena lijekom BOTOX, u bolesnika koji su razvili neutralizirajuća antitijela općenito je terapijski odgovor trajao kraće te su posljedično češće liječeni (vidjeti dio 4.4).

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u pedijatrijskih bolesnika

Ograničeni podaci o djelotvornosti dostupni su iz jednog dvostruko slijepog, randomiziranog, multicentričnog kliničkog ispitivanja s paralelnim skupinama (191622-137) u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom sa simptomima urinarne inkontinencije. Uključeno je ukupno 55 (od planiranih 108) bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor ili su bili netolerantni na barem jedan antikolinergički lijek, što je rezultiralo nedovoljnom veličinom uzorka da bi se zaključila učinkovitost u ovoj populaciji. Bolesnici su randomizirani na 25 jedinica, 50 jedinica ili 100 jedinica, s tim da doza ne prelazi 6 jedinica/kg tjelesne težine; N=18, N=17, N=20 za BOTOX 25 jedinica, BOTOX 50 jedinica, odnosno BOTOX 100 jedinica. Prije primjene liječenja, bolesnici su primali anesteziju na temelju lokalne prakse. Svi bolesnici su primili opću anesteziju ili svjesnu sedaciju.

Rezultati primarnih i sekundarnih mjera ishoda na početku ispitivanja i promjena u odnosu na početnu vrijednost u dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama

	BOTOX 100 jedinica N=20	BOTOX 50 jedinica N=17	BOTOX 25 jedinica N=18	p-vrijednost BOTOX 100 vs 25 jedinica	p-vrijednost BOTOX 50 vs 25 jedinica
Dnevna učestalost epizoda urinarne inkontinencije^a Srednja početna vrijednost Srednja vrijednost promjene* u 12. tjednu** (95% CI)	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
Udio bolesnika s najmanje 50% smanjenja u odnosu na početne vrijednosti u dnevnoj učestalosti Dnevne epizode UT^b (%) 12. tjedan ^c (95% CI)	80,0 (56,3; 94,3)	47,1 (23,0; 72,2)	50,0 (26,0; 74,0)	0,0472	0,9924
Pozitivan odgovor na liječenje („značajno poboljšanje“ ili „poboljšano“)^b (%) 12. tjedan ^c (95% CI)	68,4 (43,5; 87,4)	70,6 (44,0; 89,7)	52,9 (27,8; 77,0)	0,6092	0,4824

Dnevna učestalost epizoda dnevnog mokrenja^b Srednja početna vrijednost Srednja vrijednost promjene* u 12. tjednu** (95% CI)	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
Dnevna učestalost epizoda dnevnog hitnog mokrenja^b Srednja početna vrijednost Srednja vrijednost promjene* u 12. tjednu** (95% CI)	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

CI=Interval pouzdanosti (engl. confidence interval)

* Prosječna promjena najmanjih kvadrata (engl. Least Squares (LS)), 95% CI i p-vrijednosti su bazirani na ANCOVA modelu s početnom vrijednošću kao kovarijatom i liječenom grupom kao faktorom. Zadnje prenesene vrijednosti opažanja korištene su za analizu primarne varijable za djelotvornost.

** Primarna vremenska točka

a. Primarna varijabla.

b. Sekundarna varijabla.

c. P-vrijednosti su dobivene iz Cochran–Mantel–Haenszel testa, stratificiranog prema osnovnim dnevnim epizodama urgentne inkontinencije (≤ 6 ili > 6). Točan (Clopper-Pearson) 95% CI konstruiran je pomoću binomne distribucije.

U 55 pedijatrijskih bolesnika koji su imali negativan početni rezultat za vezana antitijela ili neutralizirajuća antitijela i imali su barem jednu procjenjivu vrijednost nakon početne vrijednosti iz jednog randomiziranog dvostruko slijepog ispitivanja, nijedan bolesnik nije razvio neutralizirajuća antitijela nakon primanja 25 jedinica do 100 jedinica lijeka BOTOX.

Urinarna inkontinencija zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora u odraslih

Glavna klinička ispitivanja faze 3

Dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, randomizirana, multicentrična klinička ispitivanja faze 3 provedena su u bolesnika s urinarnom inkontinencijom zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora koji su ili spontano praznili mjehur ili rabili kateter. U ispitivanja je uključen ukupno 691 bolesnik s ozljedom kralježnične moždine ili multiplom sklerozom koji nije bio prikladno zbrinut najmanje jednim antikolinergikom. Ti su bolesnici bili randomizirani za primanje 200 jedinica lijeka BOTOX (n=227), 300 jedinica lijeka BOTOX (n=223) ili placeba (n=241).

U usporedbi s placebom, u oba su ispitivanja faze 3 uz BOTOX (200 jedinica i 300 jedinica) zabilježena značajna poboljšanja primarne varijable za djelotvornost – promjene tjedne učestalosti epizoda inkontinencije u odnosu na početnu vrijednost u primarnoj vremenskoj točki za ocjenjivanje djelotvornosti u 6. tjednu, uključujući postotak suhih bolesnika. Primijećena su značajna poboljšanja urodinamičkih parametara, uključujući povećanje maksimalnog cistometrijskog kapaciteta i smanjenje vršnog tlaka detruzora tijekom prvog nehotičnog grčenja detruzora. U usporedbi s placebom, zabilježena su i značajna poboljšanja rezultata za kvalitetu života kod inkontinencije prema upitniku I-QOL (uključujući ponašanja izbjegavanja i ograničenja, psihosocijalni utjecaj i socijalnu nelagodu). Nije zabilježena nikakva dodatna korist nakon primjene 300 jedinica lijeka BOTOX u odnosu na dozu od 200 jedinica, a uz dozu lijeka BOTOX od 200 jedinica zabilježen je i povoljniji sigurnosni profil.

Objedinjeni rezultati iz glavnih ispitivanja prikazani su u nastavku:

Primarne i sekundarne mjere ishoda na početku ispitivanja i promjena u odnosu na početnu vrijednost prema objedinjenim podacima iz glavnih ispitivanja:

	<u>BOTOX 200 jedinica (N=227)</u>	<u>Placebo (N=241)</u>	<u>p- vrijednost</u>
Tjedna učestalost urinarne inkontinencije*			
Srednja početna vrijednost	32,4	31,5	
Srednja vrijednost promjene u 2. tjednu	-17,7	-9,0	p<0,001
Srednja vrijednost promjene u 6. tjednu^a	-21,3	-10,5	p<0,001
Srednja vrijednost promjene u 12. tjednu	-20,6	-9,9	p<0,001
Maksimalni cistometrijski kapacitet (ml)			
Srednja početna vrijednost	250,2	253,5	
Srednja vrijednost promjene u 6. tjednu^b	+153,6	+11,9	p<0,001
Maksimalni pritisak detruzora tijekom 1. nehotičnog grčenja detruzora (cmH₂O)			
Srednja početna vrijednost	51,5	47,3	
Srednja vrijednost promjene u 6. tjednu^b	-32,4	+1,1	p<0,001
Ukupan rezultat za kvalitetu života kod inkontinencije^{c,d}			
Srednja početna vrijednost	35,37	35,32	
Srednja vrijednost promjene u 6. tjednu^b	+25,89	+11,15	p<0,001
Srednja vrijednost promjene u 12. tjednu	+28,89	+8,86	p<0,001

* Postotak suhih bolesnika (bez inkontinencije) kroz 6. tjedan bio je 37% za skupinu koja je primala 200 jedinica lijeka BOTOX i 9% za skupinu koja je primala placebo. Udio bolesnika kod kojih je postignuto smanjenje epizoda inkontinencije od najmanje 75% u odnosu na početnu vrijednost bio je 63% odnosno 24%. Udio bolesnika kod kojih je postignuto smanjenje od najmanje 50% u odnosu na početnu vrijednost bio je 76% odnosno 39%.

^a Primarna mjera ishoda

^b Sekundarna mjera ishoda

^c Ukupan rezultat prema I-QOL ljestvici kreće se od 0 (najveći problem) do 100 (uopće nema problema).

^d U glavnim je ispitivanjima unaprijed određena minimalno značajna razlika (engl. pre-specified minimally important difference, MID) za ukupni I-QOL rezultat bila 8 bodova, na temelju procijenjene vrijednosti MID-a od 4-11 bodova prijavljene u bolesnika s prekomjernom neurogenom aktivnošću detruzora.

Medijan trajanja odgovora u dvama glavnim ispitivanjima na temelju zahtjeva bolesnika za ponovnim liječenjem iznosio je 256-295 dana (36-42 tjedna) za skupinu liječenu dozom od 200 jedinica u usporedbi s 92 dana (13 tjedana) za skupinu koja je primala placebo. Medijan trajanja odgovora, na temelju zahtjeva bolesnika za ponovnim liječenjem, u bolesnika koji su nastavili liječenje u produženom otvorenom ispitivanju i koji su liječeni samo s lijekom BOTOX 200 jedinica (n=174) bio je 253 dana (~36 tjedana).

Za sve mjere ishoda za djelotvornost bolesnici su imali dosljedan odgovor kod ponovnog liječenja.

U glavnim ispitivanjima niti jedan od 475 bolesnika s prekomjernom neurogenom aktivnošću detruzora čiji su uzorci analizirani nije razvio neutralizirajuća antitijela. U bolesnika čiji su uzorci analizirani u programu razvoja lijeka (uključujući otvoreno produženo ispitivanje), neutralizirajuća antitijela razvila su se u 3 od 300 bolesnika (1,0%) dok su primali samo doze lijeka BOTOX 200 jedinica te u 5 od 258 bolesnika (1,9%) nakon što su primili najmanje jednu dozu od 300 jedinica. Četiri od tih osam bolesnika i dalje su osjećali kliničku korist liječenja. U usporedbi sa ukupnom populacijom koja je liječena lijekom BOTOX, u bolesnika koji su razvili neutralizirajuća antitijela općenito je terapijski odgovor trajao kraće te su posljedično češće liječeni (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanje nakon odobrenja za stavljanje u promet

Dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje nakon stavljanja u promet provedeno je u bolesnika s multiplom sklerozom (MS) koji su imali urinarnu inkontinenciju zbog prekomjerne

neurogene aktivnosti detruzora i koji nisu bili odgovarajuće liječeni s najmanje jednim antikolinergikom te koji nisu bili kateterizirani na početku ispitivanja. Ti su bolesnici randomizirano primali 100 jedinica lijeka BOTOX (n=66) ili placebo (n=78).

U usporedbi s placebom zabilježena su značajna poboljšanja u promjeni varijable primarne djelotvornosti u odnosu na početne vrijednosti u dnevnoj učestalosti epizoda inkontinencije za BOTOX (100 jedinica), u vremenskoj točki mjerenja primarne djelotvornosti u 6. tjednu uključujući postotak bolesnika koji su bili suhi (bez inkontinencije). Zabilježena su značajna poboljšanja u vrijednostima urodinamičkih parametara te upitniku za ocjenu kvalitete života kod inkontinencije (*Incontinence Quality of Life questionnaire (I-QOL)*), koji uključuje ponašanja izbjegavanja i ograničavanja, psihosocijalni utjecaj i socijalnu nelagodu.

U nastavku su prikazani rezultati ispitivanja nakon stavljanja u promet:

Primarne i sekundarne mjere ishoda na početku ispitivanja i promjena u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanju nakon stavljanja u promet lijeka BOTOX 100 jedinica u MS bolesnika koji nisu bili kateterizirani na početku liječenja:

	BOTOX 100 jedinica (N=66)	placebo (N=78)	p-vrijednosti
Dnevna učestalost epizoda urinarne inkontinencije* Srednja početna vrijednost Srednja vrijednost promjene u 2. tjednu Srednja vrijednost promjene u 6. tjednu^a Srednja vrijednost promjene u 12. tjednu	4,2 -2,9 -3,3 -2,8	4,3 -1,2 -1,1 -1,1	 p<0,001 p<0,001 p<0,001
Maksimalni cistometrijski kapacitet (ml) Srednja početna vrijednost Srednja vrijednost promjene u 6. tjednu^b	246,4 +127,2	245,7 -1,8	 p<0,001
Maksimalni tlak detruzora tijekom 1. nehotične kontrakcije detruzora (cmH₂O) Srednja početna vrijednost Srednja vrijednost promjene u 6. tjednu^b	35,9 -19,6	36,1 +3,7	 p=0,007
Ukupan rezultat za kvalitetu života kod inkontinencije^{c,d} Srednja početna vrijednost Srednja vrijednost promjene u 6. tjednu^b Srednja vrijednost promjene u 12. tjednu	32,4 +40,4 +38,8	34,2 +9,9 +7,6	 p<0,001 p<0,001

* Postotak suhih bolesnika (bez inkontinencije) kroz 6. tjedan bio je 53% za skupinu koja je primala 100 jedinica lijeka BOTOX i 10,3% za skupinu koja je primala placebo.

^a Primarna mjera ishoda

^b Sekundarne mjere ishoda

^c Ukupan rezultat prema I-QOL ljestvici kreće se od 0 (najveći problem) do 100 (uopće nema problema).

^d Unaprijed određena minimalno značajna razlika (engl. pre-specified minimally important difference, MID) za ukupni I-QOL rezultat bila 11 bodova, na temelju procijenjene vrijednosti MID-a od 4-11 bodova prijavljene u bolesnika s prekomjernom neurogenom aktivnošću detruzora.

Medijan trajanja odgovora u ovom ispitivanju na temelju zahtjeva bolesnika za ponovnim liječenjem iznosio je 362 dana (~52 tjedna) za skupinu liječenu dozom lijeka BOTOX od 100 jedinica u usporedbi s 88 dana (~13 tjedana) za skupinu koja je primala placebo.

Prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora u pedijatrijskih bolesnika

Provedeno je dvostruko slijepo, paralelno-grupno, randomizirano, multicentrično kliničko ispitivanje (191622-120) u bolesnika u dobi od 5 -17 godina s urinarnom inkontinencijom zbog prekomjerne

neurogene aktivnosti detruzora povezanih s neurološkim stanjem i korištenjem čiste intermitentne kateterizacije. Ukupno 113 bolesnika (uključujući 99 sa spinalnim disrafizmom kao što je spina bifida, 13 s ozljedom leđne moždine i 1 s transverzalnim mijelitisom) koji su imali neadekvatan odgovor ili su bili netolerantni na barem jedan antikolinergički lijek. Ovi bolesnici su randomizirani na 50 jedinica, 100 jedinica ili 200 jedinica, s tim da doza ne prelazi 6 jedinica/kg tjelesne težine. Bolesnici koji su primali dozu manju od randomizirane zbog maksimuma od 6 jedinica/kg raspoređeni su u skupinu najbliže doze radi analize; N= 38, N=45 i N=30 za BOTOX 50 jedinica, BOTOX 100 jedinica, odnosno BOTOX 200 jedinica. Prije primjene liječenja, bolesnici su primali anesteziju na temelju dobi i lokalne prakse. Sto devet bolesnika (97,3%) primilo je opću anesteziju ili svjesnu sedaciju (potrebno za bolesnike < 12 godina), a 3 bolesnika (2,7%) je dobilo lokalnu anesteziju (dopuštenu samo za bolesnike ≥ 12 godina).

Mjere ishoda na početku ispitivanja i promjena u odnosu na početnu vrijednost dnevne učestalosti epizoda urinarne inkontinencije, volumena urina pri prvoj jutarnjoj kateterizaciji i maksimalnog detruzorskog tlaka tijekom faze pohrane (cmH₂O) u dvostruko slijepom, paralelno-grupnom kliničkom ispitivanju

	BOTOX 200 jedinica (N=30)	BOTOX 100 jedinica (N=45)	BOTOX 50 jedinica (N=38)	p- vrijednost* BOTOX 200 vs 50 jedinica	p- vrijednost* BOTOX 100 vs 50 jedinica
Dnevna učestalost epizoda urinarne inkontinencije^a					
Srednja početna vrijednost (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Srednja vrijednost promjene* u 2. Tjednu	-1,1	-1,0	-1,2		
Srednja vrijednost promjene* u 6. Tjednu** (95% CI)	-1,3 (-1,8; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	0,9123	0,9949
Srednja vrijednost promjene* u 12. Tjednu	-0,9	-1,4	-1,2		
Volumen urina pri prvoj jutarnjoj kateterizaciji (ml)^b					
Srednja početna vrijednost (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Srednja vrijednost promjene* u 2. Tjednu	63,2	29,4	31,6		
Srednja vrijednost promjene* u 6. Tjednu** (95% CI)	87,5 (52,1; 122,8)	34,9 (7,9; 61,9)	21,9 (-7,2; 51,1)	0,0055	0,5117
Srednja vrijednost promjene* u 12. Tjednu	45,2	55,8	12,9		

Maksimalni detruzorski tlak tijekom faze pohrane (cmH₂O)^b					
Srednja početna vrijednost (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Srednja vrijednost promjene* u 6. Tjednu** (95% CI)	-27,3 (-36,4; -18,2)	-20,1 (-27,3; -12,8)	-12,9 (-20,4; -5,3)	0,0157	0,1737

CI=Interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

*Prosječna promjena najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares (LS)*), 95% CI i p-vrijednosti su bazirani na ANCOVA modelu s početnom vrijednošću kao kovarijatom i liječenom grupom, dobi (< 12 godina ili ≥ 12 years), početnim epizodama dnevne urinarne inkontinencije (≤ 6 ili > 6), i antikolinergičnom terapijom (da/ne) na početku kao faktorima.

** *Primarna vremenska točka*

^a*Primarna mjera ishoda^a*

^b*Sekundarna mjera ishoda*

Srednje trajanje odgovora u ovom ispitivanju, na temelju zahtjeva bolesnika za ponovnim liječenjem, bilo je 214,0 (31 tjedan) za BOTOX 50 jedinica, 169,0 (24 tjedna) za BOTOX 100 jedinica i 207 dana (30 tjedana) za BOTOX 200 jedinica.

U 99 pedijatrijskih bolesnika koji su imali negativan početni rezultat za vezana antitijela ili neutralizirajuća antitijela i imali su barem jednu procjenjivu vrijednost nakon početne vrijednosti iz jednog randomiziranog dvostruko slijepog ispitivanja i jednog dvostruko slijepog produljenog ispitivanja, nijedan bolesnik nije razvio neutralizirajuća antitijela nakon primanja 50 do 200 jedinica BOTOX-a.

POREMEĆAJI KOŽE I KOŽNIH PRIVJESAKA

Primarna hiperhidroza aksile

Provedeno je dvostruko slijepo, multicentrično kliničko ispitivanje u bolesnika s perzistentnom bilateralnom primarnom aksilarnom hiperhidrozom, koja je definirana početnim gravimetrijskim mjerenjem od najmanje 50 mg spontano izlučenog znoja u svakoj aksili tijekom 5 minuta na sobnoj temperaturi u stanju mirovanja. Tristo dvadeset bolesnika bilo je randomizirano za primanje 50 jedinica lijeka BOTOX (n=242) ili placebo (n=78). Bolesnici s odgovorom na liječenje definirali su se kao ispitanici koji su pokazali smanjenje aksilarnog znojenja od najmanje 50% u odnosu na početnu vrijednost. U trenutku primarne mjere ishoda, četiri tjedna nakon ubrizgavanja, u skupini koja je primala BOTOX stopa odgovora bila je 93,8%, dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 35,9% (p<0,001). Incidencija pozitivnog odgovora u bolesnika liječenih lijekom BOTOX bila je kontinuirano značajno veća (p<0,001) nego u bolesnika koji su primili placebo u svim vremenskim točkama u razdoblju do 16 tjedana nakon ubrizgavanja.

Nastavak otvorenog ispitivanja obuhvatilo je 207 prikladnih bolesnika koji su primili do 3 liječenja lijekom BOTOX. Sveukupno su 174 bolesnika završila puno 16-mjesečno trajanje tih dvaju kombiniranih ispitivanja (4 mjeseca dvostruko slijepog i 12 mjeseci nastavka otvorenog ispitivanja). Incidencija kliničkog odgovora u 16. tjednu nakon prvog (n=287), drugog (n=123) i trećeg liječenja (n=30) bila je 85,0%, 86,2% odnosno 80%. Srednje trajanje učinka utvrđeno na objedinjenim podacima iz ispitivanja jednokratne doze i nastavka otvorenog ispitivanja bilo je 7,5 mjeseci nakon prve primjene, dok je u 27,5% bolesnika učinak trajao godinu dana ili više.

Iskustva iz kliničkih ispitivanja s primjenom lijeka BOTOX za liječenje primarne aksilarne hiperhidroze u djece u dobi između 12 i 18 godina su ograničena. Jedno nekontrolirano ispitivanje sigurnosti u trajanju od jedne godine, uz primjenu ponovljenih doza, provedeno je u SAD-u u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina (n=144) s teškom primarnom aksilarnom hiperhidrozom. Ispitanici su bili pretežno ženskog spola (86,1%) i bijele rase (82,6%). Liječeni su dozom od 50 jedinica po aksili – dakle, ukupnom dozom od 100 jedinica po bolesniku po jednom liječenju. Međutim, nisu provedena ispitivanja radi određivanja doze u adolescenata pa se ne može dati preporuka o doziranju. Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka BOTOX u toj skupini nije do

kraja utvrđena.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće karakteristike djelatne tvari:

Ispitivanja distribucije na štakorima pokazuju sporu mišićnu difuziju kompleksa ¹²⁵I-botulinuskog neurotoksina A nakon ubrizgavanja u mišić *gastrocnemius*, nakon koje slijedi brz sistemski metabolizam i izlučivanje mokraćom. Količina radioaktivno označenog materijala u mišiću smanjivala se s poluvijekom od približno 10 sati. Na mjestu ubrizgavanja, radioaktivnost se vezala za velike proteinske molekule, a u plazmi na male molekule, što ukazuje na brz sistemski metabolizam supstrata. Unutar 24 sata nakon primjene, 60% radioaktivnosti izlučilo se mokraćom. Toksin se najvjerojatnije metabolizira uz pomoć proteaza, a molekularne se sastavnice recikliraju uobičajenim metaboličkim putevima.

Klasična ispitivanja apsorpcije, distribucije, biotransformacije i eliminacije djelatne tvari nisu provedena zbog prirode lijeka.

Karakteristike u bolesnika:

Kod primjene terapijskih doza lijeka BOTOX vjerojatno dolazi do blage sistemske distribucije. Klinička ispitivanja primjenom tehnika elektromiografije pojedinog vlakna pokazale su povećanu elektrofiziološku neuromuskularnu aktivnost u mišićima udaljenima od mjesta ubrizgavanja, koja nije praćena kliničkim znakovima ni simptomima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja reprodukcije

Kada se gravidnim ženama miševa, štakora i kunića intramuskularno ubrizgao BOTOX tijekom perioda organogeneze, doze kod kojih nisu zabilježeni štetni učinci za razvoj (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) bile su 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 NOAEL nakon i.m. injekcije lijeka BOTOX bio je 4 jedinice/kg u mužjaka štakora i 8 jedinica/kg u ženki štakora. Veće doze povezane su sa smanjenjem plodnosti ovisnim o dozi. Pod uvjetom da je došlo do oplodnje, nije bilo štetnih učinaka u vidu brojnosti ili preživljenja embrija koje su oplodili odnosno začeli liječeni mužjaci odnosno ženke štakora.

Druga ispitivanja

Uz reproduktivnu toksikologiju provedena su i sljedeća neklinička ispitivanja sigurnosti primjene lijeka BOTOX: akutna toksičnost, toksičnost kod ponovljenog ubrizgavanja, lokalna podnošljivost, mutagenost, antigenost, kompatibilnost s ljudskom krvlju. Ta ispitivanja nisu ukazala ni na kakve posebne štetne učinke na ljude kod primjene klinički značajnih doza.

U ispitivanju u kojem su mladi štakori primali intramuskularnu injekciju lijeka BOTOX svaki drugi tjedan od 21. postnatalnog dana 3 mjeseca u dozama od 8, 16 ili 24 jedinice/kg, uočene su promjene u veličini/geometriji kostiju povezane sa smanjenjem gustoće kostiju i koštane mase zbog nekorištenja uda, nedostatku mišićne kontrakcije i smanjenja tjelesne težine. Promjene su bile manje ozbiljne pri najnižoj testiranoj dozi sa znakovima reverzibiliteta pri svim razinama doza. Doza pri kojoj nije uočen štetni učinak u mladim životinja (8 jedinica/kg) je slična maksimalnoj dozi za odrasle (400 jedinica) i niža od maksimalne pedijatrijske doze (340 jedinica) na temelju tjelesne težine (kg).

Nije primijećena sustavna toksičnost nakon jedne injekcije lijeka BOTOX od <50 jedinica/kg u

detruzor kod štakora. Radi simulacije nehotičnog ubrizgavanja, jedna doza lijeka BOTOX (~7 jedinica/kg) ubrizgana je u prostatnu uretru i proksimalni rektum, seminalne vezikule i stijenku mokraćnog mjehura ili maternicu majmuna (~3 jedinice/kg) bez štetnih kliničkih učinaka. U 9-mjesečnom ispitivanju ponovljene doze u detruzor (4 injekcije) zabilježena je ptoza kod doze od 24 jedinice/kg, a smrtnost kod doza od ≥ 24 jedinice/kg. Degeneracija/regeneracija mišićnih vlakana zabilježena je kod skeletnih mišića životinja pri dozi od 24 jedinice/kg i većoj. Te miopatske promjene smatraju se sekundarnim učinkom sustavne izloženosti. Osim toga, degeneracija mišićnih vlakana zabilježena je kod jedne životinje pri dozi od 12 jedinica/kg. Lezija kod te životinje bila je minimalne težine i smatralo se da nije bila povezana s kliničkim manifestacijama. Nije se moglo sa sigurnošću utvrditi je li bila povezana s primjenom lijeka BOTOX. Doza od 12 jedinica/kg odgovara 3 puta većoj izloženosti lijeku BOTOX nego kod preporučene kliničke doze od 200 jedinica za urinarnu inkontinenciju zbog prokomjerne neurogene aktivnosti detruzora (na temelju osobe težine 50 kg).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ljudski albumin
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Ispitivanja potentnosti pokazala su da se lijek nakon rekonstitucije može čuvati do 5 dana na temperaturi od 2°C - 8°C.

S mikrobiološkog stanovišta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i ne smiju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C ako rekonstitucija/razrjeđivanje nisu provedeni u validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C) ili zamrzivaču (-5°C do -20°C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica (staklo tipa I), nominalnog kapaciteta 10 ml, s gumenim klorbutilnim čepom i aluminijskim sigurnosnim zatvaračem.

Jedno pakiranje sadrži 1, 2, 3, 6 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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 sterilnom 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa. Odgovarajuću količinu otapala treba uvući u štrcaljku. Vidjeti dolje upute o razrjeđivanju.

Tablica razrjeđivanja za bočice lijeka BOTOX koje sadrže 50, 100 i 200 Allergan jedinica za sve indikacije osim poremećaja mokraćnog mjehura:

	Bočica od 50 jedinica	Bočica od 100 jedinica	Bočica od 200 jedinica
Konačna doza (jedinice po 0,1 ml)	Količina otapala* koja se dodaje u bočicu od 50 jedinica	Količina otapala* koja se dodaje u bočicu od 100 jedinica	Količina otapala* koja se dodaje u bočicu od 200 jedinica
20 jedinica	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 jedinica	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 jedinica	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 jedinica	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 jedinica	4 ml	8 ml	N/P

* sterilna 0,9%-tna otopina natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur:

Preporučuje se primjena bočice od 100 jedinica ili 2 bočice od 50 jedinica radi jednostavnije rekonstitucije.

Upute za razrjeđivanje kad se koriste dvije bočice od 50 jedinica	<ul style="list-style-type: none"> Rekonstituirajte dvije bočice od 50 jedinica lijeka BOTOX svaku s 5 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa i lagano promiješajte bočice. Uvucite 5 ml iz svake bočice u jednu štrcaljku od 10 ml.
Upute za razrjeđivanje kad se koristi bočica od 100 jedinica	<ul style="list-style-type: none"> Rekonstituirajte bočicu od 100 jedinica lijeka BOTOX s 10 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa i lagano promiješajte. Uvucite 10 ml iz bočice u štrcaljku od 10 ml.
Upute za razrjeđivanje kad se koristi bočica od 200 jedinica	<ul style="list-style-type: none"> Rekonstituirajte bočicu od 200 jedinica lijeka BOTOX s 8 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa i lagano promiješajte. Uvucite 4 ml iz bočice u štrcaljku od 10 ml. Dovršite rekonstituciju dodavanjem 6 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa u štrcaljku od 10 ml i lagano promiješajte.

Na kraju ćete imati štrcaljku od 10 ml koja ukupno sadrži 100 jedinica rekonstituiranog lijeka BOTOX. Upotrijebite odmah nakon rekonstitucije u štrcaljki. Uklonite svu neiskorištenu otopinu natrijevog klorida.

Ovaj lijek je za jednokratnu uporabu i sav neiskorišteni rekonstituirani lijek mora se zbrinuti.

Urinarna inkontinencija zbog prekomjerne neurogene aktivnosti detruzora:

Preporučuje se primjena bočice od 200 jedinica ili dvije bočice od 100 jedinica radi jednostavnije rekonstitucije.

<p>Upute za razrjeđivanje kad se koriste četiri bočice od 50 jedinica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rekonstituirajte četiri bočice od 50 jedinica lijeka BOTOX svaku s 3 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa i lagano promiješajte bočice. • Uvucite 3 ml iz prve bočice i 1 ml iz druge bočice u jednu štrcaljku od 10 ml. • Uvucite 3 ml iz treće bočice i 1 ml iz četvrte bočice u drugu štrcaljku od 10 ml. • Uvucite preostalih 2 ml iz druge i četvrte bočice u treću štrcaljku od 10 ml. • Dovršite rekonstituciju dodavanjem 6 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa u svaku od tri štrcaljke od 10 ml i lagano promiješajte.
<p>Upute za razrjeđivanje kad se koriste dvije bočice od 100 jedinica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rekonstituirajte dvije bočice od 100 jedinica lijeka BOTOX svaku sa 6 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa i lagano promiješajte bočice. • Uvucite po 4 ml iz svake bočice u dvije štrcaljke od 10 ml. • Uvucite preostala 2 ml iz svake bočice u treću štrcaljku od 10 ml. • Dovršite rekonstituciju dodavanjem 6 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa u svaku od tri štrcaljke od 10 ml i lagano promiješajte.
<p>Upute za razrjeđivanje kad se koristi bočica od 200 jedinica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rekonstituirajte bočicu od 200 jedinica lijeka BOTOX sa 6 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa i lagano promiješajte bočicu. • Uvucite po 2 ml iz bočice u sve tri štrcaljke od 10 ml. • Dovršite rekonstituciju dodavanjem 8 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije bez konzervansa u svaku štrcaljku od 10 ml i lagano promiješajte.

Na kraju ćete imati tri štrcaljke od 10 ml koje ukupno sadrže 200 jedinica rekonstituiranog lijeka BOTOX. Upotrijebite odmah nakon rekonstitucije u štrcaljki. Uklonite svu neiskorištenu otopinu natrijevog klorida.

Ako se tijekom jednog ciklusa liječenja koriste bočice lijeka BOTOX s različitim brojem jedinica, treba paziti da se koristi točna količina otapala kada se rekonstituiraju određeni broj jedinica po 0,1 ml. Količina otapala različita je za BOTOX od 50 Allergan jedinica, BOTOX od 100 Allergan jedinica i BOTOX od 200 Allergan jedinica. Svaka štrcaljka mora biti odgovarajuće označena.

Budući da se BOTOX denaturira stvaranjem mjehurića ili sličnim snažnim protresanjem, otapalo se mora polagano ubrizgati u bočicu. Bočicu treba baciti u slučaju da vakuum ne uvuče otapalo u bočicu. Rekonstituirani BOTOX bistra je, bezbojna do lagano žuta otopina bez vidljivih čestica. Prije uporabe potrebno je vizualno provjeriti je li otopina bistra i sadrži li čestice. Nakon rekonstitucije u bočici, BOTOX se može čuvati u hladnjaku (2 - 8°C) do najviše 24 sata prije uporabe. Ako se BOTOX dodatno razrjeđuje u štrcaljki za ubrizgavanje u detruzor, mora se odmah upotrijebiti. Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu i svu neupotrijebljenu otopinu potrebno je odgovarajuće 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, a ostatak lijeka BOTOX inaktivirati razrijeđenom otopinom hipoklorita (0,5%) tijekom 5 minuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie d.o.o.
Strojarska cesta 20
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-144437659

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. prosinca 2015.
Datum obnove odobrenja: 02. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. rujna 2025.