

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BOTOX 50 Allergan Units
BOTOX 100 Allergan Units

prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

BOTOX 50 Allergan Units
1 injekčná liekovka obsahuje:
Liečivo: Botulotoxín typu A – hemaglutinín komplex 50 Allergan Units.

BOTOX 100 Allergan Units
1 injekčná liekovka obsahuje:
Liečivo: Botulotoxín typu A – hemaglutinín komplex 100 Allergan Units.

Tieto jednotky (Units) sú špecifické pre BOTOX a nie sú použiteľné pre iné lieky obsahujúce botulotoxín.

Pomocné látky so známym účinkom: chlorid sodný.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely lyofilizát.

Liek BOTOX vyzerá ako tenká biela usadenina, ktorá môže byť sotva badateľná na dne injekčnej liekovky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BOTOX je indikovaný na liečbu:

Neurologických porúch:

- **Fokálna spasticita** spojená s dynamickou equinus deformáciou nohy v dôsledku spasticity u ambulantných pacientov s detskou mozgovou obrnou od dvoch rokov;
- **Fokálna spasticita** zápästia a ruky, ktorá vznikla na podklade **cievnej mozgovej príhody u dospelých pacientov**.
- **Fokálna spasticita** členku a chodidla, ktorá vznikla na podklade **cievnej mozgovej príhody u dospelých pacientov** (pozri časť 4.4).
- **Blefarospazmus, hemifaciálny spasmus** a pridružená fokálna dystónia.
- **Idiopatická cervikálna dystónia** (spastické torticollis).
- Prevencia bolesti hlavy u dospelých s **chronickou migrénou** (bolesti hlavy najmenej 15 dní v mesiaci, z toho je najmenej 8 dní s migrénou).

Dysfunkcia močového mechúra:

- **Hyperaktívny močový mechúr** idiopatickej etiológie so symptómami močovej inkontinencie, naliehavého a častého močenia u dospelých pacientov, ktorí majú neadekvátnu odpoveď alebo sú intolerantní k anticholinergnej liečbe.
- Močová inkontinencia u dospelých pacientov spôsobená **neurogennou hyperaktivitou detruzoru** vyvolanou neurogenným močovým mechúrom ako dôsledok poranenia miechy (traumatickej alebo netraumatickej) alebo sclerosis multiplex.

Poruchy kože a kožných príveskov:

- Vytrvalá závažná primárna hyperhidróza axíl, ktorá rušivo zasahuje do každodenných aktivít a je rezistentná voči topickej liečbe.
- Prechodné zlepšenie vzhľadu:
 - Stredne výrazných až výrazných zvislých vrások medzi obočím, ktoré sú viditeľné pri maximálnom mračení sa (glabélárne vrásky) a/alebo
 - Stredne výrazných až výrazných vejárikovitých vrások očného kútika, ktoré sú viditeľné pri maximálnom úsmeve a/alebo
 - Stredne výrazných až výrazných vrások na čele, ktoré sú viditeľné pri maximálnom zdvihnutí obočia, ak má závažnosť vrások na tvári vážny psychologický dopad na dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Starší pacienti

Dávkovanie u starších pacientov je rovnaké ako u dospelých. Počiatočné dávkovanie sa má začať s najnižšou odporúčanou dávkou pre konkrétnu indikáciu. U starších pacientov, ktorí majú závažné zdravotné problémy v anamnéze a ktorí súbežne užívajú iné lieky, je pri liečbe potrebná zvýšená opatrnosť. Sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje o použití BOTOXu na liečbu spasticity členku a chodidla, ktorá vznikla na podklade cievnej mozgovej príhody u pacientov starších ako 65 rokov. Pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1.

O použití BOTOXu na liečbu glabélárnych vrások u pacientov starších ako 65 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje z klinických štúdií fázy 3 (pozri časť 5.1).

O použití BOTOXu na liečbu vejárikovitých vrások u pacientov starších ako 65 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje z klinických štúdií fázy 3 (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť BOTOXu na liečbu individuálnych indikácií u detí a dospievajúcich do veku uvedeného v tabuľke nižšie nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Mozgová obrna	2 roky
Spasticita hornej a dolnej končatiny súvisiaca s cievnu mozgovou príhodou	18 rokov
Cervikálna dystónia	12 rokov
Detská mozgová obrna	2 roky
Blefarospazmus, hemifaciálny spazmus	12 rokov
Prevenčia chronickej migrény	18 rokov
Hyperaktívny močový mechúr a neurogenna hyperaktivita detruzoru	18 rokov
Primárna hyperhidróza axíl	12 rokov (existujú obmedzené skúsenosti u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov, pozri časť 4.8 a 5.1)
Glabélárne vrásky viditeľné pri maximálnom	18 rokov

mračením sa a/alebo vejárikovité vrásky, ktoré sú viditeľné pri maximálnom úsmeve a/alebo vrásky na čele, ktoré sú viditeľné pri maximálnom zdvihnutí obočia	
--	--

Jednotky botulotoxínu nie sú zameniteľné s inými produktmi. Dávky odporúčené u Allergan jednotiek sa líšia od iných liekov s obsahom botulotoxínu.

Nasledovné informácie sú dôležité:

Ak sa pri aplikácii injekcií používajú rôzne veľkosti balenia BOTOXU, je nutné dbať na to, aby sa pri rekonštitúcii na príslušný počet jednotiek na 0,1 ml používal správny objem rozpúšťadla. Množstvo rozpúšťadla sa u liekov BOTOX 50 Allergan Units a BOTOX 100 Allergan Units líši. Každá injekčná striekačka musí byť adekvátne označená.

BOTOX musí byť rekonštituovaný len sterilným fyziologickým roztokom bez konzervačných látok (0,9 % roztok chloridu sodného na injekciu). Do injekčnej striekačky je potrebné natiahnuť primerané množstvo rozpúšťadla (pozri tabuľku riedenia dole.)

Tento liek je určený na jednorazové použitie a akýkoľvek nepoužitý roztok je potrebné zlikvidovať.

Pokyny na použitie, zaobchádzanie s liekom a likvidáciu liekoviek, pozri časť 6.6.

Tabuľka riedenia lieku BOTOX 50 a 100 Allergan Units pre všetky indikácie, s výnimkou porúch močového mechúra

	liekovka 50 jednotiek	liekovka 100 jednotiek
Výsledná dávka (jednotky na 0,1 ml)	Množstvo rozpúšťadla (sterilný fyziologický roztok bez konzervačných látok (0,9% roztok chloridu sodného na injekciu) pridaného do liekovky s obsahom 50 jednotiek	Množstvo rozpúšťadla (sterilný fyziologický roztok bez konzervačných látok (0,9% roztok chloridu sodného na injekciu) pridaného do liekovky s obsahom 100 jednotiek
20 jednotiek	0,25 ml	0,5 ml
10 jednotiek	0,5 ml	1 ml
5 jednotiek	1 ml	2 ml
4 jednotky	1,25 ml	2,5 ml
2,5 jednotky	2 ml	4 ml
1,25 jednotky	4 ml	8 ml

Návod na riedenie injekčných liekoviek BOTOX 50 a 100 Allergan Units pre indikáciu hyperaktívny močový mechúr:

Pre zjednodušenie rekonštitúcie sa odporúča použiť liekovky s obsahom 100 jednotiek.

1) *BOTOX 50 Allergan Units (50 jednotiek v jednej injekčnej liekovke, použitie 2 injekčných liekoviek)*

- Nariedte dve injekčné liekovky BOTOXU 50 Allergan Units v 5 ml sterilného fyziologického roztoku bez konzervačných látok (0,9% roztok chloridu sodného na injekciu) a jemne premiešajte.
- Odoberte 5 ml z každej injekčnej liekovky do 10 ml injekčnej striekačky.

Výsledkom bude 10 ml v injekčnej striekačke, teda celkovo 100 jednotiek zriedeného roztoku BOTOX 50 Allergan Units. Použite ihneď po príprave v injekčnej striekačke. Nepoužitý nariedený roztok zlikvidujte.

2) *BOTOX 100 Allergan Units (100 jednotiek v jednej injekčnej liekovke, použitie 1 injekčnej liekovky)*

- Naried'te injekčnú liekovku BOTOXU s obsahom 100 U v 10 ml sterilného fyziologického roztoku bez konzervačných látok (0,9% roztok chloridu sodného na injekciu) a jemne premiešajte.
- Odoberte 10 ml z injekčnej liekovky do 10 ml injekčnej striekačky.

Výsledkom bude 10 ml v injekčnej striekačke, teda celkovo 100 jednotiek zriedeného roztoku BOTOX. Použite ihneď po príprave v injekčnej striekačke. Nepoužitý nariedený roztok zlikvidujte.

Návod na riedenie injekčných liekoviek BOTOX 50 a 100 Allergan Units pre indikáciu urinárna inkontinencia spôsobená neurogénou hyperaktivitou detruzora.

Pre zjednodušenie rekonštitúcie sa odporúča použiť 2 liekovky s obsahom 100 jednotiek.

1) *BOTOX 50 Allergan Units (50 jednotiek v jednej injekčnej liekovke, použitie 4 injekčných liekoviek)*

- Naried'te 4 injekčné liekovky BOTOXU s obsahom 50 jednotiek, každú v 3 ml sterilného fyziologického roztoku bez konzervačných látok (0,9% roztok chloridu sodného na injekciu) a liekovky jemne premiešajte.
- Odoberte 3 ml z prvej injekčnej liekovky a 1 ml z druhej injekčnej liekovky do jednej 10 ml injekčnej striekačky.
- Odoberte 3 ml z tretej injekčnej liekovky a 1 ml zo štvrtej injekčnej liekovky do druhej 10 ml injekčnej striekačky.
- Odoberte zostávajúce 2 ml z druhej a štvrtej injekčnej liekovky do tretej 10 ml injekčnej striekačky.
- Roztok doplňte pridaním 6 ml sterilného fyziologického roztoku bez konzervačných látok (0,9% roztok chloridu sodného na injekciu) do každej z troch 10 ml injekčných striekačiek a jemne premiešajte.

Výsledkom budú tri 10 ml injekčné striekačky, teda celkovo 200 jednotiek zriedeného BOTOXU. Použite ihneď po príprave v injekčnej striekačke. Nepoužitý nariedený roztok zlikvidujte.

2) *BOTOX 100 Allergan Units (100 jednotiek v jednej injekčnej liekovke, použitie 2 injekčných liekoviek)*

- Naried'te 2 injekčné liekovky BOTOXU s obsahom 100 jednotiek, každú v 6 ml sterilného fyziologického roztoku bez konzervačných látok (0,9% roztok chloridu sodného na injekciu) a liekovky jemne premiešajte.
- Odoberte 4 ml z každej injekčnej liekovky do každej z dvoch 10 ml injekčných striekačiek.
- Odoberte zostávajúce 2 ml z každej injekčnej liekovky do tretej 10 ml injekčnej striekačky.
- Roztok doplňte pridaním 6 ml sterilného fyziologického roztoku bez konzervačných látok (0,9% roztok chloridu sodného na injekciu) do každej z troch 10 ml injekčných striekačiek a jemne premiešajte.

Výsledkom budú tri 10 ml injekčné striekačky, teda celkovo 200 jednotiek zriedeného BOTOXU. Použite ihneď po príprave v injekčnej striekačke. Nepoužitý nariedený roztok zlikvidujte.

Spôsob podávania

Konkrétne odporúčania pre každú indikáciu sú popísané dole.

BOTOX má podávať len lekár s príslušnou kvalifikáciou, doloženou odbornou znalosťou liečby a s použitím požadovaného vybavenia.

Všeobecne platná optimálna dávka a počet injekčných miest vo svale nebola pevne stanovená pre všetky indikácie. V týchto prípadoch má preto lekár zostaviť individuálny liečebný program. Optimálna veľkosť dávky má byť stanovená titráciou, ale maximálna odporúčaná dávka nesmie byť prekročená.

NEUROLOGICKÉ PORUCHY:

Detská mozgová obrna

- Odporúčaná ihla:** Sterilná ihla veľkosti 23-26 G/0,60–0,45 mm.
- Pokyny na podanie:** Aplikuje sa v rozdelenej dávke do mediálnej a laterálnej hlavy postihnuteho m. gastrocnemius.
- Odporúčaná dávka:** Pri hemiplégii sa odporúča úvodná celková dávka 4 jednotky/kg hmotnosti do postihnutej končatiny. Pri diplégii sa odporúča úvodná celková dávka 6 jednotiek/kg hmotnosti rozdelená medzi postihnuté končatiny.
- Maximálna celková dávka:** 200 jednotiek
- Doplňujúce informácie:** Klinické zlepšenie vo všeobecnosti nastáva počas prvých dvoch týždňov po aplikácii. Pokiaľ predchádzajúci liečebný účinok poklesne, aplikáciu je potrebné zopakovať, ale nie častejšie ako každé tri mesiace. Dávkovací režim je možné prispôsobiť tak, aby medzi jednotlivými sedeniami bol interval minimálne 6 mesiacov.

Fokálna spasticita hornej končatiny vyvolaná cievnou mozgovou príhodou

- Odporúčaná ihla:** Sterilná ihla veľkosti 25, 27 alebo 30 G. Dĺžka ihly sa má určiť na základe umiestnenia a hĺbky svalu.
- Pokyny na podanie:** K lokalizácii postihnutých svalov môže byť vhodné použiť elektromyografickú kontrolu alebo techniku nervovej stimulácie. Aplikácia injekcií BOTOXU do viac miest umožní rovnomerný kontakt s inervačnou oblasťou svalu, čo je zvlášť užitočné u veľkých svalov.
- Odporúčaná dávka:** Veľkosť dávky a počet vpichov je potrebné individuálne upraviť na základe veľkosti, počtu a lokalizácie postihnutých svalov, miery spasticity, prítomnosti lokálnej svalovej slabosti a pacientovej reakcie na predchádzajúcu liečbu.

V kontrolovaných klinických štúdiách boli použité nasledujúce dávky:

Sval	Celková dávka; Počet miest aplikácie
Flexor digitorum profundus	15–50 jednotiek, 1–2 miesta
Flexor digitorum sublimis	15–50 jednotiek, 1–2 miesta
Flexor carpi radialis	15–60 jednotiek, 1–2 miesta
Flexor carpi ulnaris	10–50 jednotiek, 1–2 miesta
Adductor pollicis	20 jednotiek, 1–2 miesta
Flexor pollicis longus	20 jednotiek, 1–2 miesta

- Maximálna celková dávka:** V kontrolovaných i otvorených nekontrolovaných klinických štúdiách boli v priebehu jedného liečebného sedenia použité dávky v rozmedzí 200 až 240 jednotiek, ktoré boli rozdelené medzi vybrané svaly. Ďalšia injekcia sa nemá podať skôr ako za 12 týždňov.

- Doplňujúce informácie:** V kontrolovaných klinických štúdiách boli pacienti po jednorazovej liečbe sledovaní počas 12 týždňov. Zlepšenie svalového napätia nastalo počas 2 týždňov s tým, že maximálny účinok bol obvykle viditeľný počas 4–6 týždňov. V otvorených nekontrolovaných pokračovacích štúdiách bola väčšine pacientov ďalšia injekcia aplikovaná po 12–16 týždňoch, teda vo chvíli, kedy účinok na svalový

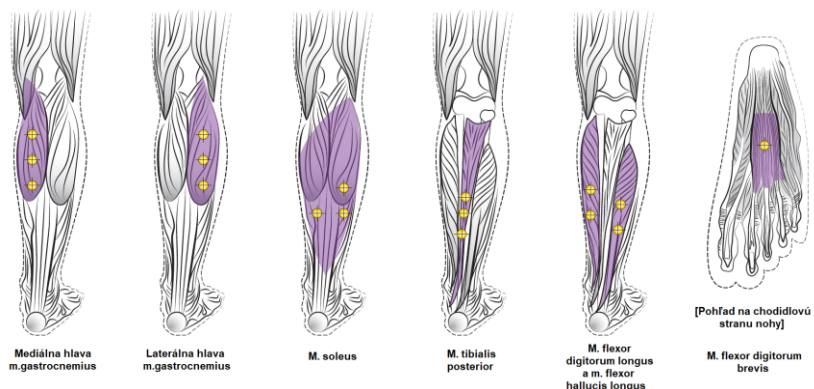
tonus zoslabol. Týmto pacientom sa aplikovali až 4 injekcie s maximálnou celkovou dávkou až 960 jednotiek počas 54 týždňov. Ak uzná ošetrojúci lekár za vhodné, opakované dávky sa môžu podať, akonáhle účinok predchádzajúcej injekcie klesá. Stupeň a charakter svalovej spasticity v dobe podania opakovanej injekcie môže viesť k zmene dávky BOTOXU. Je potrebné použiť najnižšiu účinnú dávku.

Fokálna spasticita dolnej končatiny, ktorá vznikla na podklade cievnej mozgovej príhody

Odporúčaná ihla: Sterilná ihla veľkosti 25, 27 alebo 30 G. Dĺžka ihly sa má určiť na základe umiestnenia a hĺbky svalu.

Pokyny na podanie: K lokalizácii postihnutých svalov môže byť vhodné použiť elektromyografickú kontrolu alebo techniku nervovej stimulácie. Aplikácia injekcií lieku BOTOX do viacerých miest umožní rovnomerný kontakt s inervačnou oblasťou svalu, čo je zvlášť užitočné u veľkých svalov.

Nasledujúci obrázok ukazuje miesta vpichu injekcie u dospelých so spasticitou dolnej končatiny.



Odporúčaná dávka: Odporúčaná dávka na liečbu dospelých so spasticitou dolnej končatiny zahŕňajúcej členok a chodidlo je 300 jednotiek až 400 jednotiek rozdelených medzi až 6 svalov, ako je uvedené v nasledovnej tabuľke. Maximálna odporúčaná dávka na jednu liečbu je 400 jednotiek.

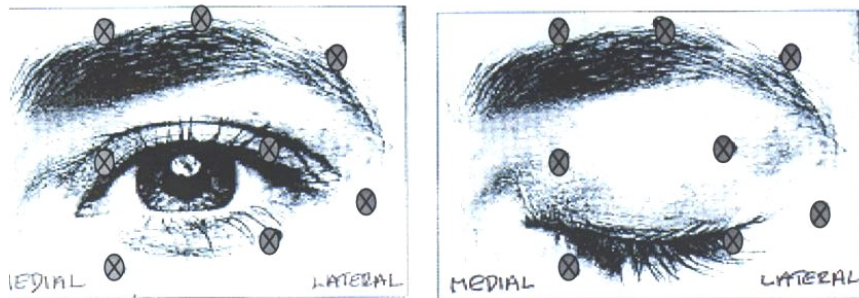
Dávky lieku BOTOX do svalu u dospelých so spasticitou dolnej končatiny:

Sval	Odporúčaná dávka Celková dávka; Počet miest
Gastrocnemius Mediálna hlava	75 jednotiek; 3 miesta
Laterálna hlava	75 jednotiek; 3 miesta
Soleus	75 jednotiek; 3 miesta
Tibialis posterior	75 jednotiek; 3 miesta
Flexor hallucis longus	50 jednotiek; 2 miesta
Flexor digitorum longus	50 jednotiek; 2 miesta
Flexor digitorum brevis	25 jednotiek; 1 miesto

Doplňujúce informácie: Pokiaľ sa zmenší klinický efekt injekcie a ak považuje lekár za vhodné, môže sa u pacienta zvažiť opakovaná aplikácia injekcie, nie skôr ako za 12 týždňov po predchádzajúcej injekcii.

Blefarospasmus / hemifaciálny spazmus

- Odporúčaná ihla:** Sterilná ihla veľkosti 27-30 G/0,40–0,30 mm.
- Pokyny na podanie:** Aplikáciu nie je nutné robiť pod elektromyografickou kontrolou.
- Odporúčaná dávka:** Úvodná odporúčaná dávka je 1,25–2,5 jednotiek aplikovaných do m. orbicularis oculi, mediálne a laterálne na hornom viečku a len laterálne na dolnom viečku. Môže sa aplikovať tiež do oblasti obočia, do m. orbicularis lateralis alebo do hornej časti tváre, pokiaľ v tomto mieste spazmy rušia videnie.
- Maximálna celková dávka:** Začiatočná dávka nemá prekročiť 25 jednotiek na každé oko. Injekcia podaná častejšie ako raz za 3 mesiace obvykle nezvyšuje účinnosť liečby. Celková dávka pri liečbe blefarospazmu nemá prekročiť 100 jednotiek každých 12 týždňov.
- Doplňujúce informácie:** Komplikácie spojené s ptózou môžu byť znížené, pokiaľ injekcia nie je aplikovaná do blízkosti m. levator palpebrae superioris. Diplopii môžeme predísť, pokiaľ sa vyhneme aplikácii do mediálnej časti dolného viečka, čím sa zníži difúzia do m. inferior obliquus. Nasledujúce obrázky znázorňujú možné miesta aplikácie:



Efekt býva viditeľný v priebehu 3 dní, maximum dosahuje za 1–2 týždne po aplikácii. Účinok každej aplikácie trvá asi 3 mesiace, potom je možné liečbu opakovať.

Pokiaľ je odpoveď na úvodnú liečbu nedostatočná, môže byť pri opakovanom sedení zvýšená až na dvojnásobok. Avšak, zvyšovanie dávky nad 5,0 jednotiek do každého aplikačného miesta sa javí ako málo prínosné.

Pacienti s hemifaciálnym spazmom alebo poruchami inervácie n. VII, majú byť liečení ako pri unilaterálnom blefarospazme, podľa potreby sa injekcie aplikujú do postihnutých tvárových svalov.

Cervikálna dystónia

- Odporúčaná ihla:** Ihla priemernej veľkosti (obvykle 25–30 G/0,50–0,30 mm).
- Pokyny na podanie:** Liečba cervikálnej dystónie v klinických štúdiách väčšinou predstavovala aplikáciu injekcie BOTOXU do m. sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalenae, splenius capitis, semispinalis, longissimus a/alebo trapezius. Tento zoznam nie je úplný a nezahŕňa všetky svaly zodpovedné za polohu hlavy, ktoré môže byť potrebné liečiť.

Pri výbere vhodnej dávky je potrebné zohľadniť objem svalovej hmoty a stupeň hypertrofie alebo atrofie. Vzorce svalovej aktivity u cervikálnej dystónie sa môžu samovoľne zmeniť bez zmien v klinických prejavoch dystónie.

V prípade problémov pri lokalizácii jednotlivých svalov je potrebné injekcie aplikovať pod elektromyografickú kontrolou.

Odporúčaná dávka: V prvom liečebnom cykle sa nesmie aplikovať viac ako 200 jednotiek a úprava nasledujúcich dávok závisí od prvej reakcie pacienta.

V úvodných kontrolovaných klinických štúdiách k stanoveniu bezpečnosti a účinnosti u cervikálnej dystónie sa dávky rekonštituovaného BOTOXU pohybovali v rozmedzí od 140 do 280 jednotiek. V novších štúdiách sa dávky pohybovali v rozmedzí od 95 do 360 jednotiek (s priemerom približne 240 jednotiek). Úvodná dávka u nových pacientov, rovnako ako u každej inej liečby, sa má začať s najnižšou účinnou dávkou. Do žiadneho miesta sa nemá podať viac ako 50 jednotiek. Do m. sternocleidomastoideus sa nemá podať viac ako 100 jednotiek. Pre zníženie incidencie dysfágie sa injekcia nesmie aplikovať do m. sternocleidomastoideus obojstranne.

Maximálna celková dávka: Pri jednej aplikácii sa nikdy nemá prekročiť celková dávka 300 jednotiek. Optimálny počet miest vpichu závisí od veľkosti svalu. Kratší interval liečby ako 10 týždňov sa neodporúča.

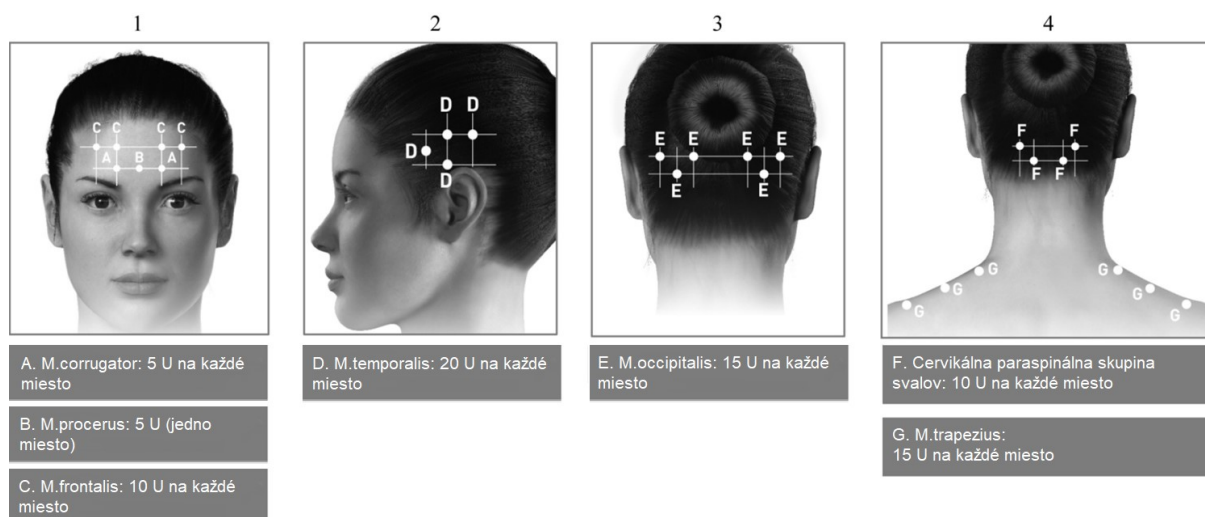
Doplňujúce informácie: Klinické zlepšenie vo všeobecnosti nastáva počas prvých dvoch týždňov po aplikácii. Maximálny efekt väčšinou nastane za 6 týždňov po aplikácii. V klinických štúdiách existovala značná variabilita v dĺžke účinku (od 2 do 33 týždňov) s typickou dobou účinnosti približne 12 týždňov.

Prevencia chronickej migrény

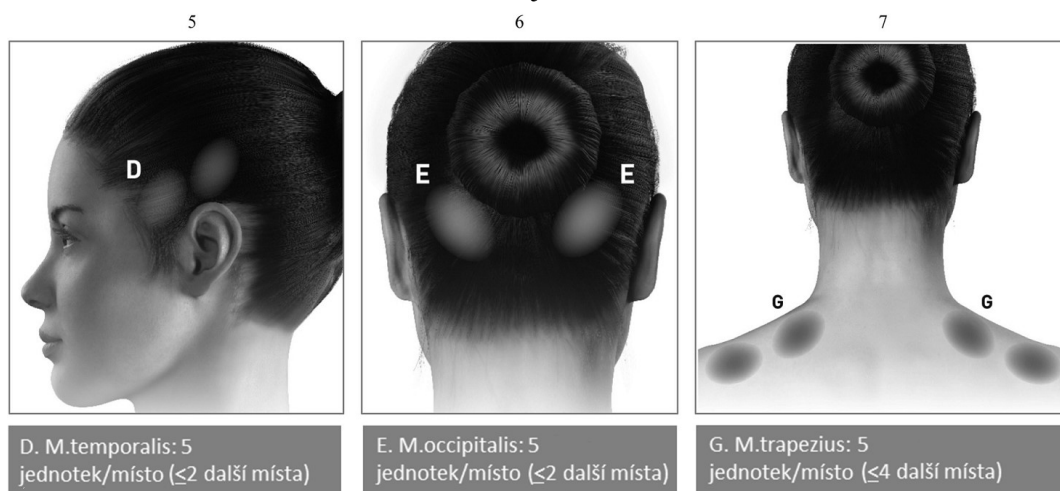
Odporúčaná ihla: Sterilná ihla veľkosti 30 G, odporúčaná dĺžka 12-15mm.

Pokyny na podanie: Injekcie sa majú rozdeliť do 7 špecifických svalových oblastí na hlave/krku tak, ako je uvedené v tabuľke nižšie. U pacientov s extrémne silnými krčnými svalmi môže byť v oblasti krku použitá dlhšia ihla. S výnimkou m. procerus, ktorý je aplikovaný v jednom bode (uprostred), sa všetky ostatné svaly majú injikovať bilaterálne – polovica aplikačných miest má byť na ľavej a polovica na pravej strane hlavy a krku. Pokiaľ existuje/existujú prevažujúce lokalizácie bolesti, potom sa môžu podávať ďalšie injekcie na jednu alebo obidve strany až do 3 špecifických svalov (M.occipitalis, M.temporalis a M.trapezius), a to až do maximálnej dávky na sval, ako je uvedené v tabuľke nižšie.

Nasledujúce schémy znázorňujú aplikačné miesta injekcie:



Nasledujúce schémy znázorňujú odporúčané svalové skupiny pre voliteľné ďalšie injekcie:



Odporúčaná dávka:

155 – 195 jednotiek aplikovaných intramuskulárne (i.m.), a to v injekciách po 0,1 ml (5 U) do 31 až 39 injekčných bodov.

Dávkovanie BOTOXU pre jednotlivé svaly v indikácii prevencie chronickej migrény

	Odporúčaná dávka
Oblasť hlavy a krku	Celkový počet jednotiek (U) (počet i.m. injekčných miest^a)
M. corrugator ^b	10 jednotiek (2 miesta)
M. procerus	5 jednotiek (1 miesto)
M. frontalis ^b	20 jednotiek (4 miesta)
M. temporalis ^b	40 jednotiek (8 miest) až 50 jednotiek (10 miest)
M. occipitalis ^b	30 jednotiek (6 miest) až 40 jednotiek (8 miest)
Cervikálna paraspínálna skupina svalov ^b	20 jednotiek (4 miesta)

M. trapezius ^b	30 jednotiek (6 miest) až 50 jednotiek (10 miest)
Interval celkovej dávky:	155 U až 195 U 31 až 39 injekčných miest

^a 1 i.m. injekčné miesto = 0.1 ml = 5 U BOTOXU (riedenie 2ml)

^b Dávka rozdelená bilaterálne

Doplňujúce informácie: Odporúčaná schéma následných aplikácií je každých 12 týždňov.

PORUCHY MOČOVÉHO MECHÚRA

Pacienti v čase liečby nesmú trpieť infekciou močového traktu.

1 – 3 dni pred liečbou, v deň liečby a 1 – 3 dni po liečbe sa majú profylakticky podávať antibiotiká. Odporúča sa, aby pacienti najmenej 3 dni pred injekčným postupom prerušili antiagregačnú liečbu.

Pacienti s antikoagulačnou liečbou musia byť pripravení vhodným spôsobom, aby sa znížilo riziko krvácania.

Liečba dysfunkcie močového mechúra s použitím BOTOXU má byť vykonaná lekárom, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou tohto ochorenia (t.j. urológ, urogynekológ).

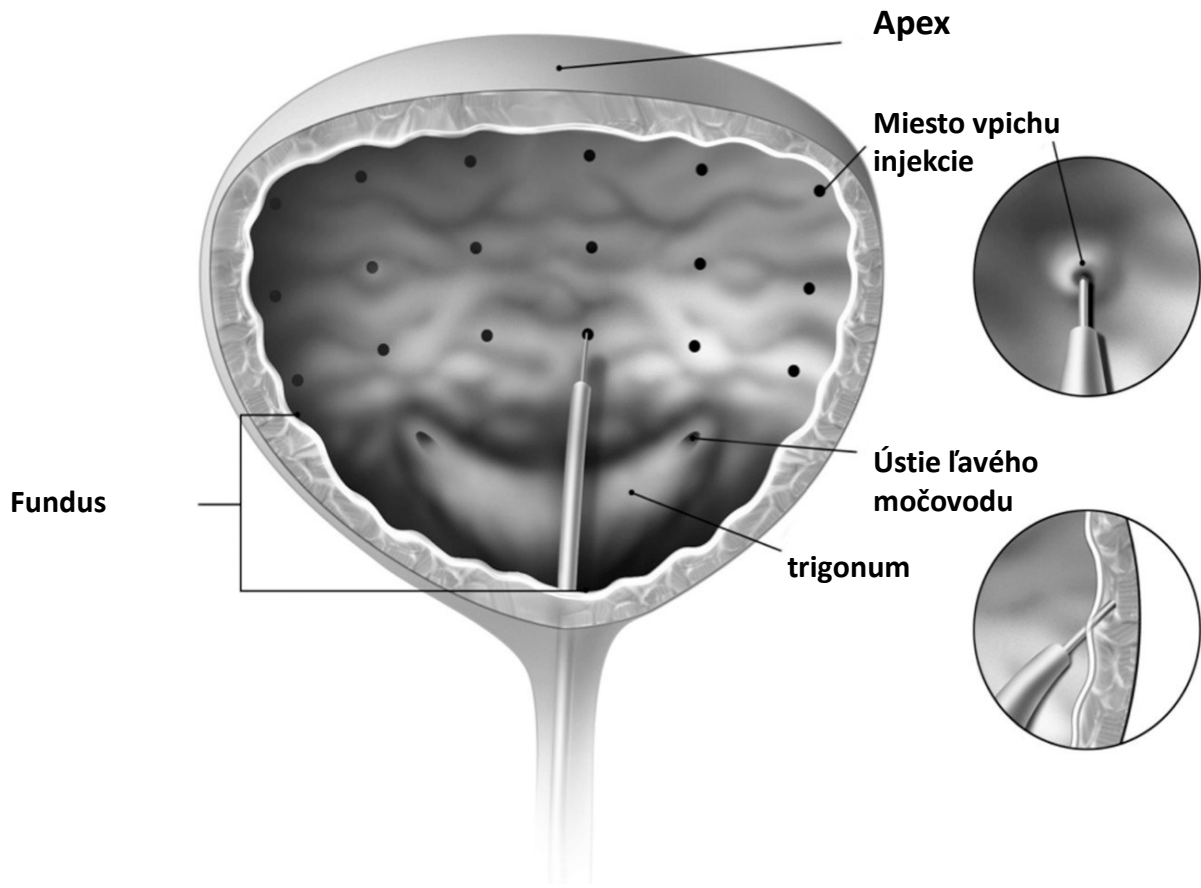
Hyperaktívny močový mechúr:

Odporúčaná ihla: Môže sa použiť flexibilný alebo rigidny cystoskop. Pred začiatkom aplikácie injekcie je potrebné do injekčnej ihly natiahnuť približne 1 ml rekonštituovaného BOTOXU (podľa dĺžky ihly) kvôli odstráneniu všetkého vzduchu.

Pokyny na podanie: Pred injekciou možno podľa miestnych obvyklých postupov urobiť intravezikálnu instiláciu zriedeného anestetika s obsahom sedatív alebo bez nich. Pokiaľ sa robí instilácia anestetík, močový mechúr sa má pred ďalšími krokmi injekčnej aplikácie odsáť a vypláchnuť sterilným fyziologickým roztokom.

Rekonštituovaný BOTOX (100 jednotiek/10 ml) sa aplikuje injekciou do svalu detruzoru mimo oblasť trigona a fundu pomocou flexibilného alebo rigidného cystoskopu. Močový mechúr sa má instilovať dostatočným množstvom fyziologického roztoku, aby sa dosiahlo zodpovedajúcej vizualizácii pre aplikáciu injekcie, nemalo by však dôjsť k nadmernému roztiahnutiu.

Ihla sa zavádza približne 2 mm do detruzoru a 20 injekcií, každá s objemom 0,5 ml (celkový objem 10 ml) sa aplikuje približne vo vzdialenosti 1 cm od seba (pozri nákres nižšie). V poslednej injekcii sa aplikuje približne 1 ml sterilného fyziologického roztoku, aby bola podaná celá dávka. Po podaní injekcie by sa fyziologický roztok použitý na vizualizáciu steny močového mechúra nemal odsávať, tak aby pacienti pred odchodom z kliniky mohli preukázať svoju schopnosť močiť. Pacienta je nutné sledovať najmenej 30 minút po aplikácii injekcie a ďalej pokiaľ sa sám spontánne nevymočí.



Odporúčaná dávka: Odporúčaná dávka je 100 jednotiek BOTOXU vo forme injekcií s objemom 0,5 ml (5 jednotiek) do 20 miest detruzoru.

Doplňujúce informácie: Klinické zlepšenie nastáva počas 2 týždňov. Ak u pacientov vymizne klinický účinok predchádzajúcej dávky, má sa uvažovať o podaní ďalšej injekcie (priemerná dĺžka pôsobenia lieku v 3. fáze klinickej štúdie bola 166 dní, približne 24 týždňov na základe žiadosti pacienta o opakovanie liečby), nie však skôr ako po uplynutí 3 mesiacov od predchádzajúcej injekcie do močového mechúra.

Močová inkontinencia spôsobená neurogennou hyperaktivitou detruzoru

Odporúčaná ihla: Môže sa použiť flexibilný alebo rigidný cystoskop. Pred začiatkom aplikácie injekcie je potrebné do injekčnej ihly natahnuť približne 1 ml roztoku (podľa dĺžky ihly) kvôli odstráneniu všetkého vzduchu.

Pokyny na podanie: Pred injekciou možno podľa miestnych obvyklých postupov urobiť buď intravezikálnu instiláciu zriedeného anestetika (s obsahom sedatív alebo bez nich), alebo celkovú anestéziu. Pokiaľ sa robí instilácia anestetík, močový mechúr sa má pred ďalšími krokmi injekčnej aplikácie odsať a vypláchnuť sterilným fyziologickým roztokom.

Rekonštituovaný BOTOX (200 jednotiek/30 ml) sa aplikuje injekciou do svalu detruzoru mimo oblasť trigona a fundu pomocou flexibilného alebo rigidného cystoskopu. Močový mechúr má byť instilovaný dostatočným množstvom fyziologického roztoku, aby sa dosiahlo zodpovedajúcej vizualizácii pre aplikáciu injekcie, nemalo by však dôjsť k nadmernému roztiahnutiu.

Ihla sa zavádza približne 2 mm do detruzoru a 30 injekcií, každá s objemom 1 ml (celkový objem 30 ml) sa aplikuje približne vo vzdialenosti 1 cm od seba (pozri nákres vyššie). V poslednej injekcii sa aplikuje približne 1 ml sterilného fyziologického roztoku, aby bola podaná celá dávka. Po podaní injekcií sa odsaje fyziologický roztok použitý na vizualizáciu steny močového mechúra. Pacienta je nutné sledovať najmenej 30 minút po aplikácii injekcie.

Odporúčaná dávka: Odporúčaná dávka je 200 jednotiek BOTOXU vo forme injekcií s objemom 1 ml (približne 6,7 jednotiek), ktoré sa aplikujú do 30 miest detruzoru.

Doplňujúce informácie: Klinické zlepšenie vo všeobecnosti nastáva počas 2 týždňov. Ak u pacientov vymizne klinický účinok predchádzajúcej dávky, má sa uvažovať o podaní ďalšej injekcie (priemerná dĺžka pôsobenia BOTOXU 200 jednotiek v 3. fáze klinickej štúdie bola 256 – 295 dní (približne 36-42 týždňov) na základe žiadosti pacienta o opakovanie liečby, nie však skôr ako po uplynutí 3 mesiacov od predchádzajúcej injekcie do močového mechúra.

PORUCHY KOŽE A KOŽNÝCH PRÍVESKOV

Primárna hyperhidróza axil

Odporúčaná ihla: Sterilná ihla veľkosti 30 G.

Pokyny na podanie: Hyperhidrotická oblasť sa môže stanoviť použitím štandardných farbiacich techník, ako je napr. Minorov jódovo-škrobový test.

Odporúčaná dávka: Aplikuje sa 50 jednotiek BOTOXU intradermálne, v rovnomernej rozdelených dávkach do viacerých miest, ktoré sa nachádzajú 1–2 cm od seba v hyperhidrotickej oblasti každej axily.

Maximálna celková dávka: Dávky vyššie ako 50 jednotiek na axilu sa neodporúčajú. Injekcie sa nemajú opakovať častejšie ako za 16 týždňov. (pozri časť 5.1).

Doplňujúce informácie: Klinické zlepšenie vo všeobecnosti nastáva počas prvého týždňa po aplikácii. Pokiaľ účinok predchádzajúcej injekcie klesá a ak to uzná ošetrojúci lekár za vhodné, môže sa podať ďalšia dávka BOTOXU.

Glabelárne vrásky viditeľné pri maximálnom mračení sa

Odporúčaná ihla: Sterilná ihla veľkosti 30 G.

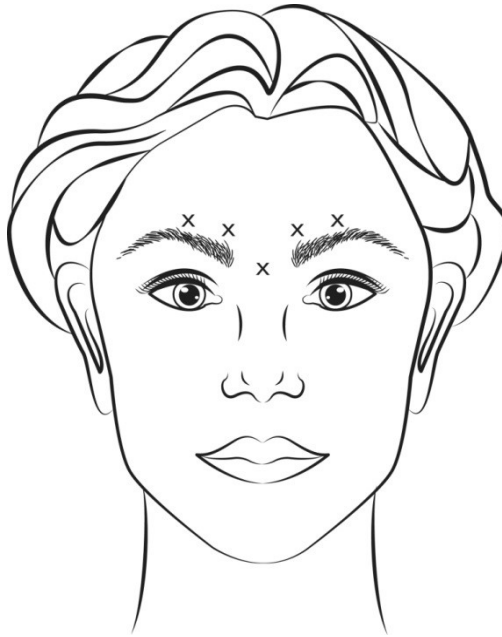
Pokyny na podanie: Pri injekčnej aplikácii BOTOXU do zvislých vrások medzi obočím, známych tiež ako glabelárne vrásky, je potrebné dbať na to, aby nedošlo k aplikácii do krvnej cievy.

Pred aplikáciou injekcie je potrebné palec alebo ukazovák pevne pritlačiť pod okraj orbity, aby nedošlo k extravazácii pod okraj orbity. Ihla počas aplikácie má smerovať smerom nahor a do stredu. Z dôvodu zníženia rizika ptózy nie je možné aplikovať injekcie do oblasti levator palpebrae superioris, zvlášť u pacientov s väčšími komplexmi obočia a depresoru (depressor supercilii). Injekcie do musculus corrugator je potrebné aplikovať do centrálnej časti tohto svalu, aspoň 1 cm nad oblúkom obočí.

Glabelárne vrásky vznikajú zvýšenou aktivitou musculus corrugator a musculus orbicularis oculi. Tieto svaly pohybujú obočím mediálne. Musculus procerus a musculus depressor superciliaris ťahajú obočie nadol. Tým sa vytvára zamračený alebo vráskavý výraz.

Umiestenie, veľkosť a využívanie svalov sa individuálne značne líši. Vrásky navodené výrazom tváre vznikajú kolmo k smeru účinku kontrahovaných tvárových svalov. Potrebná dávka pre odstránenie vrások je určená celkovým pozorovaním schopnosti pacienta aktivovať povrchové svaly, do ktorých sa má injekcia aplikovať. Po rekonštitúcii sa má BOTOX používať len na jednu aplikáciu injekcie (injekcií) pre pacienta.

Obrázok 1:



Odporúčaná dávka:

Do každého z 5 injekčných miest sa aplikuje 0,1 ml (4 jednotky): (pozri Obrázok 1) 2 injekcie do každého musculus corrugator a 1 injekcie do musculus procerus do celkovej dávky 20 jednotiek.

Doplňujúce informácie:

K zlepšeniu vzhľadu zvislých vrások medzi obočím (glabelárne vrásky) dochádza vo všeobecnosti do jedného týždňa po ošetrení. Bola dokázaná účinnosť po dobu až 4 mesiacov. Intervaly medzi jednotlivými ošetreniami nemajú byť kratšie ako tri mesiace. Pri liečbe glabelárnych vrások viditeľných pri maximálnom mračení sa je možné v prípade nedostatočnej dávky a pri absencii akýchkoľvek nežiaducich účinkov sekundárne k prvej aplikácii, zvážiť pri druhej aplikácii použitie dávky až 40 alebo 50 jednotiek, pričom treba brať do úvahy analýzu predchádzajúceho zlyhania liečby.

Vejárikovité vrásky očnému kútiku viditeľné pri maximálnom úsmeve

Odporúčaná ihla:

Sterilná ihla veľkosti 30G

Pokyny na podanie:

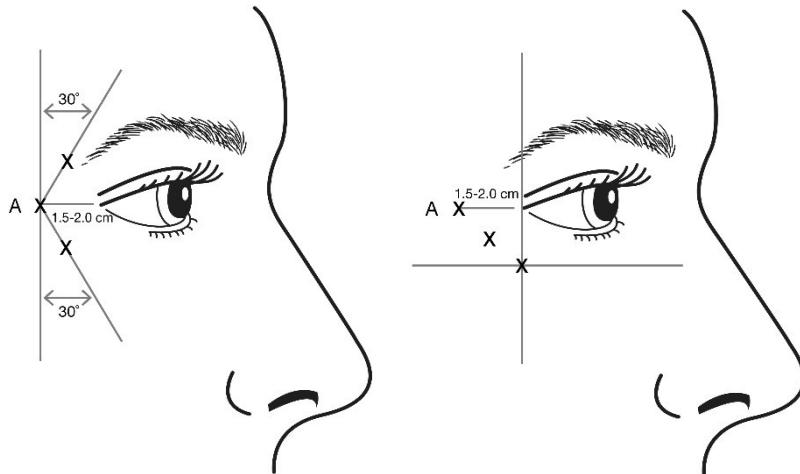
Aby sa znížilo riziko ptózy viečka, nesmie sa prekročiť dávka 4 jednotky do jedného injekčného miesta a rovnako sa nesmie prekročiť počet injekčných miest. Okrem toho sa injekcia má viesť temporálne k okraju orbity tak, aby bola zaistená bezpečná vzdialenosť od svalov, ktoré sú zodpovedné za eleváciu viečka.

Pri aplikácii injekcie držte skosený hrot ihly smerom nahor a od oka . Prvá injekcia (A) sa má aplikovať asi 1,5 až 2,0 cm temporálne do laterálneho očného kútika a temporálne do orbitálnej hrany. Následné miesta aplikácie injekcie budú závisieť od toho, čo vrásky v oblasti okolo očí sú nad a pod laterálnym očným kútikom (obrázok č.2) alebo primárne pod laterálnym očným kútikom (obrázok č.3).

Opatrnosť je potrebné venovať zaisteniu toho, aby BOTOX nebol aplikovaný v injekcii do krvnej cievy počas aplikácie injekcie u vejárikovitých vrások viditeľných pri širokom úsmeve, pozri časť 4.4.

Obrázok 2:

Obrázok 3:



Odporúčaná dávka:

Objem 0,1 ml (4 U) sa injekčne aplikuje do 3 miest na každej strane (celkovo 6 miest aplikácie injekcie) do laterálneho m. orbicularis oculi s celkovou dávkou 24 U v celkovom objeme 0,6 ml (12 U na každú stranu).

Doplňujúce informácie:

Pre súčasnú liečbu s glabelárnymi vráskami viditeľnými pri maximálnom mračení sa je dávka 24 U pre vejárikovité vrásky okolo očí, ktoré sú viditeľné pri širokom úsmeve a 20 U pre glabelárne vrásky (pozri inštrukcie pre podávanie u glabelárných vrások a obrázok č.1) - celková dávka je 44 U v celkovom objeme 1,1 ml. K zlepšeniu závažnosti vejárikovitých vrások okolo očí, viditeľných pri maximálnom úsmeve pri hodnotení skúšajúceho došlo počas jedného týždňa po liečbe. Efekt bol dokázaný v priemere po dobu 4 mesiacov po aplikácii injekcie.

Intervaly medzi jednotlivými ošetreniami nemajú byť kratšie ako tri mesiace.

Účinnosť a bezpečnosť opakovaného podania BOTOXU, dlhšieho ako 12 mesiacov, nebola hodnotená.

Vrásky na čele, ktoré sú viditeľné pri maximálnom zdvihnutí obočia

Odporúčaná ihla:

Sterilná ihla s veľkosťou 30 G.

Pokyny na podávanie:

Na určenie polohy vhodných miest na podávanie injekcie do frontálneho svalu sa má vyhodnotiť celkový vzťah medzi veľkosťou čela pacienta a rozložením aktivity frontálneho svalu. Nasledovné horizontálne riadky, do ktorých sa podáva liečba, sa majú

lokalizovať pomocou miernej palpácie čela v pokoji a pri maximálnom zdvihnutí obočia:

- horný okraj aktivity frontálneho svalu: približne 1 cm nad najvrchnejšou čelovou vráskou
- spodný riadok, do ktorého sa podáva liečba: v stredmedzi horným okrajom aktivity frontálneho svalu a obočím, najmenej 2 cm nad obočím
- vrchný riadok, do ktorého sa podáva liečba: v strede medzi horným okrajom aktivity frontálneho svalu a spodným riadkom, do ktorého sa podáva liečba.

5 injekcií sa má umiestniť do priesečníka horizontálnych riadkov, do ktorých sa podáva liečba, s nasledovnými vertikálnymi orientačnými bodmi:

- Na spodnom riadku, do ktorého sa podáva liečba, v stredovej línii tváre a 0,5 – 1,5 cm mediálne k nahmatanej dočasnej spojenej línii (dočasná vyvýšenina); zopakovať na druhej strane.
- Na hornom riadku, do ktorého sa podáva liečba, v strede laterálnych a mediálnych miest na spodnom riadku, do ktorého sa podáva liečba; zopakovať na druhej strane.

Obrázok 4:

Je nutná opatrnosť, aby sa zabezpečilo, že sa BOTOX nepodá do krvnej cievy, ak sa podáva pri vráskach na čele, ktoré sú viditeľné pri maximálnom zdvihnutí obočia (pozri časť 4.4).

Odporúčaná dávka:

Do každého z 5 miest podania injekcie do frontálneho svalu sa podá objem 0,1 ml (4 jednotky) s celkovou dávkou 20 jednotiek s celkovým objemom 0,5 ml (pozri obrázok 4).

Celková dávka na liečbu vrások na čele (20 jednotiek) v spojení s glabelárnymi vráskami (20 jednotiek) je 40 jednotiek/1,0 ml.

Na súbežnú liečbu s glabelárnymi vráskami a vejárikovitými vráskami je celková dávka 64 jednotiek, a tá pozostáva z 20 jednotiek pre vrásky na čele, 20 jednotiek pre glabelárne vrásky (pozri Odporúčaná dávka pre glabelárne vrásky a obrázok 1) a 24 jednotiek pre vejárikovité vrásky (pozri Odporúčaná dávka pre vejárikovité vrásky a obrázky 2 a 3).

Doplňujúce informácie:

Liečebné intervaly nemajú byť častejšie ako každé 3 mesiace.

Účinnosť a bezpečnosť opakovaného podávania injekcií BOTOXU na liečbu vrások na čele dlhšieho ako 12 mesiacov nebola hodnotená.

VŠETKY INDIKÁCIE

V prípade zlyhania liečby po prvom sedení, napr. neprítomnosť signifikatného klinického zlepšenia oproti východiskovému stavu za mesiac po liečbe, je potreba dodržať nasledujúci postup:

- klinické overenie účinku toxínu na injikovaný sval (môže zahŕňať elektromyografické vyšetrenie u špecialistov);
- analýza príčin zlyhania, napr. zlý výber injikovaných svalov, nedostatočná dávka, zlá injekčná technika, výskyt fixnej kontraktúry, príliš oslabený svalový antagonista, tvorba toxín-neutralizujúcich protilátok;

- prehodnotenie vhodnosti liečby botulotoxínom typu A;
- v prípade neprítomnosti nežiaducich účinkov závislých na prvej liečebnej kúre zahájte ďalšiu liečbu podľa nasledujúcich odporúčaní: 1) upravte dávku, berte do úvahy zlyhanie predchádzajúcej liečby, 2) použite EMG a 3) zachovajte trojmesačný interval medzi dvoma liečebnými kúrami.

V prípade zlyhania liečby alebo oslabenie účinku opakovane podávaných injekcií sa majú použiť alternatívne liečebné metódy.

Pri liečbe dospelých pacientov, vrátane liečby mnohopočetných indikácií (liečby niekoľkých indikácií súčasne), nesmie maximálna kumulatívna dávka prekročiť 400 jednotiek počas 12 týždňového intervalu.

4.3 Kontraindikácie

BOTOX je kontraindikovaný vo všetkých indikáciách:

- u pacientov so známou precitlivosťou na botulotoxín typu A – hemaglutinín komplex alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- v prítomnosti infekcie v navrhovanom mieste (miestach) aplikácie.

BOTOX je v liečbe porúch močového mechúra kontraindikovaný aj:

- u pacientov s akútnou infekciou močového traktu počas liečby
- u pacientov s akútnou retenciou moču počas liečby, ktorí nie sú rutinne katetrizovaní.
- u pacientov, ktorí nie sú v prípade potreby ochotní a/alebo schopní po liečbe začať katetrizovať.

BOTOX je v kozmetickej indikácii kontraindikovaný v nasledovnom prípade:

- u pacientov s mysténiou gravis alebo Lambertovým-Eatonovým syndrómom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nesmie sa prekračovať odporúčené dávkovanie ani skracovať odporúčené intervaly medzi aplikáciami kvôli možnosti predávkovania, nadmernej svalovej slabosti, vzdialenému šíreniu toxínu a tvorbe neutralizačných protilátok. Počiatočné dávkovanie u pacientov bez predchádzajúcej liečby má byť začaté s najnižšou odporúčanou dávkou pre špecifickú indikáciu.

Lekári i pacienti si majú byť vedomí toho, že sa môžu objaviť nežiaduce účinky, i keď boli predchádzajúce injekcie dobre tolerované. Opatrnosť je potrebná v prípade každej aplikácie.

Boli hlásené nežiaduce účinky súvisiace so šírením toxínu do vzdialených miest od miesta podania (pozri časť 4.8), ktoré mali niekedy za následok úmrtie a ktoré boli v niektorých prípadoch spojené s dysfágiou, pneumóniou a/alebo výraznou telesnou slabosťou. Tieto príznaky sú v súlade s mechanizmom účinku botulotoxínu a boli hlásené po hodinách až týždňoch po injekcii. Riziko príznakov je pravdepodobne vyššie u pacientov, ktorí majú predispozície k týmto príznakom a ďalšie zdravotné problémy, vrátane detí a dospelých liečených kvôli spasticite a liečených vysokými dávkami.

U pacientov liečených terapeutickými dávkami sa môže prejaviť nadmerná svalová slabosť.

Starší a oslabení pacienti majú byť liečení s opatrnosťou. Vo všeobecnosti v klinických štúdiách s BOTOXOM neboli pozorované rozdiely v odpovedi medzi staršími a mladšími pacientmi. Dávka pre staršieho pacienta sa má voliť s opatrnosťou, obvykle začína na spodnom konci dávkovacieho intervalu.

Pred začiatkom liečby má byť u každého pacienta zvážený pomer prínosu a rizika.

Dysfágia bola hlásená tiež po aplikácii do iných miest než krčných svalov (pozri časť 4.4 -cervikálna dystónia).

BOTOX sa má používať so zvýšenou opatrnosťou a pod zvýšeným dohľadom u pacientov so subklinickým alebo klinickým výskytom porúch neuromuskulárneho prenosu: napr. *myasthenia gravis* alebo Lambertovým-Eatonovým syndrómom, u pacientov s periférnym neuropatickým ochorením (napr. amyotrofickou laterálnou sklerózou alebo motorickou neuropatiou) a u pacientov so základnými neurologickými ochoreniami. Títo pacienti majú zvýšenú citlivosť na lieky ako BOTOX, dokonca i v terapeutických dávkach čo môže vyvolať nadmernú svalovú slabosť a zvýšené riziko výskytu klinicky významných nežiaducich účinkov, vrátane vážnej dysfágie a respiračných porúch. U takýchto pacientov je potrebné botulotoxínové prípravky používať len pod dohľadom špecialistu, ak má prínos z liečby prevýšiť riziko. Pacientov s dysfágiou a aspiráciou v anamnéze je potrebné liečiť so extrémnou opatrnosťou.

Pacienti alebo ich ošetrovatelia majú byť upozornení, aby vyhľadali okamžite lekársku pomoc, ak sa objavia poruchy prehltnutia, reči alebo dýchania.

Podobne ako v iných prípadoch liečby, ktorá umožňuje zvýšenie aktivity po ošetrení, majú pacienti, ktorí pred liečbou viedli sedavý spôsob života, začať ďalšie aktivity postupne.

Je nevyhnutné poznať všetky dôležité anatomické vzťahy a zmeny spôsobené predchádzajúcimi operačnými výkonmi a potrebné je vyhnúť sa aplikácii injekcií do citlivých anatomických štruktúr.

Po aplikácii BOTOXU do oblasti blízko hrudníka bol hlásený s injekčnou procedúrou spojený pneumotorax. Opatrnosť sa vyžaduje pri injekcii aplikovanej v blízkosti pľúc (najmä pľúcnych vrcholov) a do ďalších citlivých anatomických štruktúr.

U pacientov, ktorým bol BOTOX v neschválenej indikácii injekčne aplikovaný priamo do slinných žliaz, do oblasti oro-linguálne-faryngeálnej a do pažeráka a žalúdka boli hlásené závažné nežiaduce účinky vrátane fatálnych následkov. Niektorí z týchto pacientov mali preexistujúcu dysfágiu alebo významnú slabosť.

Zriedkavo boli hlásené vážne a/alebo okamžité hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaxie, sérového ochorenia, žihľavky, opuchu mäkkých tkanív a dyspnoe. Niektoré z týchto reakcií boli hlásené po použití BOTOXU samotného alebo v kombinácii s použitím iných liekov, ktoré vyvolávajú nežiaduce účinky. Pokiaľ sa objaví takáto reakcia, podávanie musí byť prerušené a je potrebné zahájiť príslušnú liečbu, ako je okamžité podanie adrenalínu. Je známy jeden prípad anafylaktického šoku, kedy pacient zomrel po aplikácii lieku BOTOX nesprávne nariadeného s 5 ml 1% lidokaínu.

Ako pri každej injekcii, môže dôjsť k úrazu. Injekčné podanie môže spôsobiť lokálnu infekciu v mieste vpichu, bolesť, zápal, parestéziu, zníženú citlivosť, opuch, erytém a/alebo krvácanie/podliatiny.

Bolesť a/alebo strach môžu vyvolať vazovagálnu odpoveď, napr. synkopu, hypotenziu.

Zvýšená opatrnosť pri použití BOTOXU je nutná, pokiaľ je v mieste plánovanej injekcie zápal alebo je prítomná výrazná slabosť alebo atrofia v cieľovom svalu.

Zvýšená opatrnosť pri použití BOTOXU je tiež nutná u pacientov s periférnym neuropatickým ochorením (napr. amyotrofickou laterálnou sklerózou alebo motorickou neuropatiou).

Boli tiež hlásené nežiaduce účinky po podaní BOTOXU týkajúce sa kardiovaskulárneho systému, vrátane arytmie a infarktu myokardu, niektoré z nich mali fatálny priebeh. Niektorí z týchto pacientov mali rizikové faktory, vrátane kardiovaskulárneho ochorenia.

Bol hlásený nový alebo opakovaný výskyt záchvatov, obvykle u pacientov, ktorí majú predispozíciu k výskytu týchto stavov. Presná súvislosť týchto udalostí s injekciami botulotoxínu nebola stanovená. U detí boli tieto udalosti hlásené predovšetkým u pacientov liečených na spasticitu spojenú s detskou mozgovou obrnou.

Tvorba protilátok proti botulotoxínu typu A môže znížiť účinnosť liečby BOTOXOM, a to inaktiváciou biologickej aktivity toxínu.

Výsledky z niektorých štúdií ukazujú, že použitie BOTOXU v príliš častých alebo vysokých dávkach môže viesť k zvýšenej tvorbe protilátok. Ak je to vhodné, potenciál tvorby protilátok môže byť minimalizovaný aplikáciou najnižšej dávky pri najdlhších klinicky indikovaných intervaloch medzi injekciami.

Klinické fluktuácie počas opakovaného podania BOTOXU (rovnako ako u všetkých botulotoxínov) môžu byť následkom odlišných procesov rekonštitúcie roztoku, intervalov medzi injekciami, injikovaných svalov a ľahko rozdielnych hodnôtencie dané použitými metódami biologického testovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť BOTOXU v indikáciách iných ako sú uvedené v časti 4.1, neboli stanovené. Po uvedení lieku na trh bolo u detských pacientov s ďalšími zdravotnými problémami, predovšetkým s mozgovou obrnou, veľmi vzácné hlásené možné šírenie toxínu do miest vzdialených od miesta podania. Všeobecne platí, že bola v týchto prípadoch použitá vyššia ako odporúčaná dávka (pozri časť 4.8).

Je známych niekoľko veľmi zriedkavých prípadov, kedy po aplikácii BOTOXU u detí s detskou mozgovou obrnou došlo k aspiračnej pneumónii vedúcej k úmrtiu, vrátane toho kedy bol BOTOX použitý v neschválenej indikácii (napr. oblasť krku). Zvýšená opatrnosť pri použití BOTOXU je nutná u detí s výrazným neurologickým postihnutím, dysfágiou alebo nedávnou aspiračnou pneumóniou alebo pľúcnym ochorením v anamnéze.

Pri liečbe pacientov so zlým zdravotným stavom je potrebné individuálne zvážiť pomer prínosu a rizika.

NEUROLOGICKÉ PORUCHY:

Fokálna spasticita spojená s detskou mozgovou obrnou a fokálna spasticita členku a chodidla, ruky a zápästia u dospelých po cievnej mozgovej príhode

Pri liečbe fokálnej spasticity bol BOTOX sledovaný len v spojení so štandardnou starostlivosťou a nie je určený ako náhrada týchto liečebných metód. Nie je pravdepodobné, že by BOTOX zlepšoval rozsah pohybu u kĺbov poškodených fixnými kontraktúrami.

BOTOX sa nemá použiť na liečbu fokálnej spasticity členku a chodidla, ktorá vznikla na podklade cievnej mozgovej príhody u dospelých pacientov, pokiaľ sa neočakáva, že liečba bude mať za následok zníženie svalového tonusu, a tým zlepšenie svalovej funkcie (napr. zlepšenie chôdze), alebo zlepšenie symptómov (napr. zníženie bolesti) alebo uľahčenie starostlivosti. Okrem toho, zlepšenie aktívnej funkcie môže byť limitované, ak liečba BOTOXOM začne neskôr ako 2 roky po cievnej mozgovej príhode alebo u pacientov s menej závažnou spasticitou členku (Modified Ashworth Scale (MAS) < 3).

Opatrnosť je potrebná pri liečbe dospelých pacientov so spasticitou, ktorá vznikla na podklade cievnej mozgovej príhody u ktorých hrozí zvýšené riziko pádu.

- BOTOX je potrebné použiť s opatrnosťou na liečbu fokálnej spasticity členku a chodidla u starších pacientov po cievnej mozgovej príhode s významnou komorbiditou a liečba sa má začať len vtedy, ak prevažuje prínos liečby nad potenciálnymi rizikami.
- BOTOX sa má použiť na liečbu spasticity dolnej končatiny, ktorá vznikla na podklade cievnej mozgovej príhody len po zvážení zdravotníckym pracovníkom, ktorý má skúsenosti v rehabilitácii pacientov po cievnej mozgovej príhode.

Po uvedení lieku na trh boli po liečbe botulotoxínom hlásené prípady úmrtia (niekedy spojené s aspiračnou pneumóniou) a vzdialené šírenie toxínu u detí s pridruženými chorobami, predovšetkým s detskou mozgovou obrnou. Pozri upozornenia v časti 4.4 Pediatrické použitie.

Blefarospasmus

Znížené žmurkanie, ktoré nasleduje po injekcii botulotoxínu do plochého kruhového svalu (*m. orbicularis oculi*), môže viesť k odhaleniu rohovky, perzistentnému epiteliálnemu defektu a ulceráciám rohovky, najmä u pacientov s poruchou inervácie VII. hlavového nervu. Je potrebné zamerať sa na dôkladné vyšetrenie rohovkovej citlivosti u predtým operovaných očí, vyhnúť sa aplikácii do spodného viečka, aby nedošlo k ektropii a okamžite a dôkladne liečiť každý defekt rohovkového epitelu. Táto liečba môže zahŕňať aplikáciu ochranných kvapiek, ochranných masť, terapeutických mäkkých kontaktných šošoviek alebo uzatvorenie očnej štrbiny prelepením alebo i iným spôsobom.

V mäkkých tkanivách viečka ľahko vznikajú ekchymózy. Tie môžu byť minimalizované pôsobením mierneho tlaku na miesto aplikácie bezprostredne po injekcii.

Vzhľadom k anticholinergickej aktivite botulotoxínu je potrebné dbať na zvýšenú opatrnosť pri liečbe pacientov s rizikom glaukómu s uzavretým uhlom.

Cervikálna dystónia

Pacienti s cervikálnou dystóniou majú byť informovaní o možnom vzniku dysfágie, ktorá môže byť mierna, ale i závažná. Dysfágia môže pretrvávať dva až tri týždne, ale bolo hlásené, že trvala i päť mesiacov po injekcii. Dôsledkom dysfágie je možnosť aspirácie, dyspnoe a príležitostne potreba výživy sondou. Vo zriedkavých prípadoch bola po dysfágii hlásená aspiračná pneumónia a úmrtie.

Obmedzenie dávky injikovanej do *m. sternocleidomastoideus* na menej než 100 jednotiek môže znížiť riziko vzniku dysfágie. Bolo hlásené, že u pacientov s malou svalovou hmotou na krku alebo u pacientov, ktorí dostávajú injekcie bilaterálne, je väčšie riziko dysfágie. Dysfágii sa prisudzuje šíreniu toxínu do ezofageálnych svalov. Aplikácia BOTOXU do *levator scapulae* môže byť spojená so zvýšením rizika respiračnej infekcie horného traktu a dysfágie.

Dysfágia môže prispieť k zhoršenému príjmu potravy i vody a k následnému zníženiu hmotnosti a dehydratácii. U pacientov so subklinickou dysfágiou môže byť zvýšené riziko vážnejšieho priebehu dysfágie po injekcii BOTOXU.

Prevenia chronickej migrény

Bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená pri použití pri prevencii chronickej migrény u pacientov s epizodickou migrénou (bolesti hlavy menej ako 15 dní v mesiaci).

PORUCHY MOČOVÉHO MECHÚRA:

Pri vykonávaní cystoskopie je nutné postupovať s náležitou opatrnosťou.

U pacientov bez katetrizácie sa má stanoviť do 2 týždňov po liečbe objem postmikčného rezidua a potom pravidelne podľa potrieb liečby až po dobu 12 týždňov. Pacienti majú byť poučení, aby v prípade problémov pri močení kontaktovali svojho lekára. V prípade potreby môže byť nutné vykonať katetrizáciu.

Hyperaktívny močový mechúr

Muži s diagnózou hyperaktívneho močového mechúra a príznakmi obštrukcie močových ciest nemajú byť liečení BOTOXOM.

Močová inkontinencia spôsobená neurogénou hyperaktivitou detruzoru

V súvislosti so zákrokom sa môže vyskytnúť autonómna dysreflexia. Môže vyžadovať okamžitú lekársku pomoc.

PORUCHY KOŽE A KOŽNÝCH PRÍVESKOV

Primárna hyperhidróza axil

K vylúčeniu prípadov sekundárnej hyperhidrózy (napr. hypertyreóza, feochromocytóm) je potrebné odobrať zdravotnú anamnézu a urobiť fyzikálne vyšetrenie a prípadne ďalšie špecifické vyšetrenia. To umožní vyhnúť sa symptomatickej liečbe hyperhidrózy bez diagnózy alebo liečby základného ochorenia.

Zvislé vrásky medzi obočím, ktoré sú viditeľné pri maximálnom mračení sa a/alebo vejárikovité vrásky očného kútika viditeľné pri maximálnom úsmeve a/alebo vrásky na čele, ktoré sú viditeľné pri maximálnom zdvihnutí obočia.

Po rekonštitúcii je BOTOX možné použiť len k jednej aplikácii injekcie (injekcií) u jedného pacienta. Zvyšok nepoužitého lieku sa musí zlikvidovať tak, ako je uvedené v časti 6.6 **Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom**(pozri časť 6.6).

Použitie BOTOXU v kozmetickej indikácii sa neodporúča u pacientov mladších ako 18 rokov. U pacientov starších ako 65 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje z klinických štúdií fázy 3. Je potrebné zaistiť, aby BOTOX nebol aplikovaný do krvného riečišťa, a to ako v prípade aplikácie do zvislých vrások medzi obočím, ktoré sú viditeľné pri maximálnom mračení sa tak aj pri aplikácii do vejárikovitých vrások, ktoré sú viditeľné pri maximálnom úsmeve, alebo pri vráskach na čele, ktoré sú viditeľné pri maximálnom zdvihnutí obočia, pozri časť 4.2. Po liečbe môže hroziť riziko ptózy očného viečka, pozri časť 4.2 kvôli návodu k aplikácii injekcií a minimalizácie tohto rizika.

Zvýšená opatrnosť pri kozmetickom použití BOTOXU je nutná u pacientov s kožnými zápalovými prejavmi v mieste aplikácie, zreteľnou faciálnou asymetriou, ptózou, dermatochalaziou, hlbokými kožnými jazvami alebo kožou so zvýšenou produkciou mazu, pretože títo pacienti neboli zaradení do 3. fázy klinických štúdií.

Opatrnosť je potrebná pri použití BOTOXU za prítomnosti zápalu v mieste (miestach) aplikácie alebo ak svaly, do ktorých sa aplikuje, vykazujú zvýšenú slabosť alebo atrofiu.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v dávke 20 jednotiek, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky botulotoxínu môžu byť teoreticky potencované aminoglykozidovými antibiotikami alebo spektinomycínom, alebo inými liekmi, ktoré ovplyvňujú nervosvalový prenos (napr. nervosvalové blokátory)

Účinnok podania rôznych sérotypov botulotoxínov v rovnakom čase alebo behom niekoľkých mesiacov nie je známy. Podanie ďalšieho botulotoxínu pred odoznením účinkov skôr podaného botulotoxínu môže vyvolať nadmernú nervosvalovú slabosť.

Neboli vykonané štúdie týkajúce sa interakcií. Neboli hlásené žiadne klinicky významné interakcie.

Pediatrická populácia

Žiadne štúdie interakcií u detí neboli vykonané.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostačujúce údaje o použití botulotoxínu typu A u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri bod 5.3). Nie je známe možné riziko pre ľudí.

BOTOX sa nemá používať v gravidite a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu, pokiaľ to nie je bezpodmienečne nutné.

Dojčenie

Nie je známe, či sa BOTOX vylučuje do materského mlieka. Počas laktácie sa neodporúča BOTOX používať.

Fertilita

Nie sú k dispozícii adekvátne údaje o účinkoch používania botulotoxínu typu A na plodnosť u žien vo fertilnom veku. Štúdie na potkaních samcoch a samiciach vykázali zníženú fertilitu (pozri bod. 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie týkajúce sa vplyvu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. BOTOX však môže spôsobiť asténiu, svalovú slabosť, závraty a poruchy videnia, ktoré môžu mať vplyv na vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Celkové

V kontrolovaných klinických štúdiách boli zaznamenané nežiaduce účinky, ktoré hodnotitelia považovali za súvisiace s BOTOXOM u 35 % pacientov s blefarospazmom, 28 % pacientov s cervikálnou dystóniou, 17 % s detskou mozgovou obrnou, 16 % s fokálnou spasticitou hornej končatiny v súvislosti s náhlou cievnou mozgovou príhodou, 15 % pacientov s fokálnou spasticitou dolnej končatiny na podklade cievnej mozgovej príhody a 11 % s primárnou hyperhidrózou axíl. V klinických štúdiách týkajúcich sa hyperaktívneho močového mechúra bola incidencia 26% pri prvej liečbe a 22% pri druhej liečbe.

V klinických štúdiách týkajúcich sa urinárnej inkontinencie spôsobenej neurogénou hyperaktivitou detruzora bola incidencia 32 % pri prvej liečbe a klesla na 18 % pri druhej liečbe.

V klinických štúdiách zameraných na chronickú migrénu bol výskyt nežiaducich účinkov u 26 % pacientov pri prvej liečbe s poklesom na 11 % pri druhej liečbe-

Na základe údajov z kontrolovaných klinických štúdií, je možné očakávať výskyt nežiaducich účinkov po liečbe glabulárnych vrások viditeľných pri maximálnom mračení sa BOTOXOM u 23,5% (placebo: 19,2%) pacientov. V prvom liečebnom cykle v hlavných kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce účinky hlásené u 7,6 % (24 jednotiek) pacientov po liečbe vejárikovitých vrások okolo očí viditeľných pri maximálnom úsmeve, u 6,2 % (44 jednotiek:24 jednotiek) pacientov po liečbe vejárikovitých vrások okolo očí so súčasným podávaním 20 jednotiek na liečbu glabulárnych vrások a u 4,5 % pacientov v skupine s placebom.

Nežiaduce udalosti, ktoré skúšajúci považovali za súvisiace s BOTOXOM, sa v 1. liečebnom cykle klinických skúšaní pri vráskach na čele, ktoré sú viditeľné pri maximálnom zdvihnutí obočia hlásili u 20,6 % pacientov liečených 40 jednotkami (20 jednotiek do čelového a 20 jednotiek do glabulárneho komplexu) a u 14,3 % pacientov liečených 64 jednotkami (20 jednotiek do čelového, 20 jednotiek do glabulárneho komplexu a 24 jednotiek do oblastí laterálnych línii očného kútika) v porovnaní s 8,9 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Tieto nežiaduce reakcie môžu súvisieť s liečbou, injekčnou technikou alebo s obidvoma týmito faktormi.

Všeobecne nežiaduce účinky vznikli počas niekoľkých prvých dní po injekcii a boli prechodné, môžu však trvať niekoľko mesiacov alebo dlhšie.

Lokálna svalová slabosť predstavuje očakávané farmakologické pôsobenie botulotoxínu v svalovom tkanive. Bola však hlásená slabosť v svaloch priľahlých a/alebo vzdialenejších od miesta vpichu injekcie.

Blefaroptóza, ktorá vznikla v dôsledku kozmetického použitia na glabelárne vrásky a ktorá môže súvisieť s injekčnou technikou, súvisí s farmakologickým účinkom BOTOXU.

Rovnako ako u iných injekčných postupov môže byť výkon spojený s miestnou bolesťou, zápalom, parestézou, hypoastéziou, citlivosťou, opuchom a edémom, erytémom, lokalizovanou infekciou, krvácaním a/alebo modrinami v dôsledku injekčného podania. Bolesť a/alebo strach súvisiaci s injekciou, môžu spôsobiť vazovagálne reakcie, vrátane prechodného symptomatického zníženia krvného tlaku alebo mdlôb. Po injekciách botulotoxínu bola tiež hlásená horúčka a chrípkový syndróm.

Nežiaduce účinky – frekvencia podľa indikácie

Nižšie sú uvedené frekvencie nežiaducich účinkov pre každú indikáciu, ktoré vychádzajú z klinických štúdií. Tieto frekvencie sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Zoznamy nežiaducich účinkov uvedené nižšie sa líšia v závislosti od časti tela, kam sa vpichuje injekcia BOTOXU.

NEUROLOGICKÉ PORUCHY:

Detská mozgová obrna

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Vírusové infekcie a infekcie ucha
Poruchy nervového systému	Časté	Ospalosť, poruchy chôdze a Parestézia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
Poruchy svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Myalgia, svalová slabosť a bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Močová inkontinencia
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Pád
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Malátnosť, bolesť v oblasti vpichu a asténia

Fokálna spasticita hornej končatiny vyvolaná cievnou mozgovou príhodou

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Psychické poruchy	Menej časté	Depresia, nespavosť
Poruchy nervového systému	Časté	Hypertónia
	Menej časté	Hypostézia, bolesť hlavy, parestézia, porucha koordinácie a amnézia
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Vertigo
Poruchy ciev	Menej časté	Ortostatická hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Nauzea, orálna parestézia.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Ekchymóza a purpura
	Menej časté	Dermatitída, svrbenie, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť končatín a svalová slabosť
	Menej časté	Artralgia, burzitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesť v mieste vpichu, pyrexia, ochorenie podobné chrípke, hemorágia, podráždenie v mieste vpichu
	Menej časté	Asténia, bolesť, zvýšená citlivosť v mieste vpichu, malátnosť, periférny opuch

Niektoré z menej častých nežiaducich účinkov môžu súvisieť s ochorením.

Fokálna spasticita dolnej končatiny na podklade cievnej mozgovej príhody

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia, muskuloskeletálna stuhnutosť, svalová slabosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Periférny opuch
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Pád

Nebola pozorovaná žiadna zmena v celkovom bezpečnostnom profile po opakovanom podaní.

Blefarospasmus/hemifaciálny spazmus

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy nervového systému	Menej časté	Závraty, faciálna parézia, faciálna obrna
Poruchy oka	Veľmi časté	Ptóza očného viečka
	Časté	Keratitis punctata, lagofthalmus, suché oko, fotofóbia, podráždenie a zvýšená tvorba slz
	Menej časté	Keratitis, ektropium, diplopia, entropium, poruchy videnia, rozmazané videnie
	Zriedkavé	Opuch očného viečka
	Veľmi zriedkavé	Ulcerózna keratitída, defekt rohovkového epitelu, perforácia rohovky
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Ekchymóza.
	Menej časté	Vyrážka/dermatitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Podráždenie v mieste podania injekcie, opuch tváre
	Menej časté	Únava

Cervikálna dystónia

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Časté	Nádcha, infekcie horných dýchacích ciest
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty, hypertónia, hypostézia, ospalosť a bolesť hlavy
Poruchy oka	Menej časté	Diplopia, ptóza očného viečka
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Dušnosť a dysfónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Dysfágia
	Časté	Sucho v ústach, nauzea
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Svalová slabosť
	Časté	Svalová stuhnutosť, bolestivosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Bolesť
	Časté	Asténia, ochorenie podobné chrípke, malátnosť
	Menej časté	Horúčka

Prevenia chronickej migrény

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, migréna, faciálna paréza
Poruchy oka	Časté	Ptóza očného viečka
	Menej časté:	Opuch očného viečka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Svrbenie, vyrážka
	Menej časté	Bolesť kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesti šije, svalová stuhnutosť, svalová slabosť, bolesť svalov, muskuloskeletálna bolesť, svalové kŕče, svalové napätie
	Menej časté	Bolesť čeľuste
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesť v mieste podania injekcie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Dysfágia

V placebom kontrolovaných štúdiách boli bolesti hlavy a migréna hlásené častejšie u pacientov, ktorým bol aplikovaný BOTOX (9 %), oproti placebo skupine (6 %). Tieto reakcie sa objavujú charakteristicky počas prvého mesiaca po injekcii a ich incidencia klesá s opakovanou liečbou.

Ukončenie liečby z dôvodu nežiadúcich účinkov v 3. fáze klinického skúšania bolo 3,8% u pacientov, ktorí dostávali BOTOX vs. 1,2% u pacientov, ktorí dostávali placebo.

PORUCHY MOČOVÉHO MECHÚRA:

Hyperaktívny močový mechúr

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie močových ciest
	Časté	Bakteriúria
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Dyzúria
	Časté	Retencia moču, polakizúria, leukocytúria
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Reziduálny objem moču*

* zvýšený postmikčný reziduálny objem moču nevyžadujúci katetrizáciu

Ako nežiaduce reakcie spojené s aplikačnou procedúrou sa s častou frekvenciou objavila dysúria a hematúria.

Zriedkavá katetrizácia sa robila u 6,5 % pacientov po liečbe BOTOXOM oproti 0,4 % v skupine s placebom.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách bolo z 1242 pacientov 41,4 % (n=514) pacientov starších ako 65 rokov a 14,7 % (n=182) pacientov bolo starších ako 75 rokov. Nebol zistený žiadny významný rozdiel v bezpečnostnom profile medzi pacientmi staršími a mladšími ako 65 rokov, s výnimkou infekcií močového traktu, kde bol výskyt vyšší u starších pacientov oproti mladším, a to v oboch skupinách - v skupine s BOTOXOM i v skupine s placebom.

Pri opakovanom podaní nebola zistená zmena typu nežiaducich účinkov.

Močová inkontinencia spôsobená neurogennou hyperaktivitou detruzoru

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie močových ciest ^{a,b} , bakteriúria ^b
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Reziduálny objem moču ^{b, d}
Psychické poruchy	Časté	Nespavosť ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Zápcha ^a

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Svalová slabosť ^a , spazmy svalov ^a
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Retencia moču ^{a,b}
	Časté	Hematúria ^{a,b,c} , dyzúria ^{a,b,c} , divertikul močového mechúra ^a
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava ^a , poruchy chôdze ^a
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Autonómna dysreflexia ^{a,c} , Padanie ^a

- a) Nežiaduce účinky, ktoré sa objavili vo fáze 2 a v pivotných klinických štúdiách fázy 3.
b) Nežiaduce účinky, ktoré sa objavili v postregistračnej štúdii lieku BOTOX 100 jednotiek u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ktorí v čase zaradenia do štúdie neboli katetrizovaní.
c) Nežiaduce účinky súvisiace so zákrokom.
d) Zvýšený postmikčný reziduálny objem moču (PVR), ktorý nevyžaduje katetrizáciu.

V klinických štúdiách boli hlásené infekcie močového traktu, a to u 49,2 % pacientov liečených 200 jednotkami BOTOXU a u 35,7 % pacientov liečených placebom (v skupine pacientov s sclerosis multiplex to bolo u 53 % pacientov liečených 200 jednotkami BOTOX, oproti 29,3 % s placebom, v skupine s poraním miechy to bolo u 45,4 % pacientov liečených 200 jednotkami BOTOXU oproti 41,7 % s placebom) Retencia moču bola hlásená u 17,2 % pacientov liečených 200 jednotkami BOTOXU a u 2,9 % pacientov liečených placebom (v skupine pacientov so sklerózou multiplex to bolo u 28,8 % pacientov liečených 200 jednotkami BOTOXU oproti 4,5 % s placebom, v skupine s poraním miechy to bolo u 5,4 % pacientov liečených 200 jednotkami BOTOXU oproti 1,4 % s placebom).

Pri opakovanom podaní nebola zistená zmena typu nežiaducich účinkov.

Do pivotných štúdií boli zaradení pacienti s roztrúsenou sklerózou. Nebola zistená zmena v ročnom počte relapsov u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ktorí boli zaradení do pivotných štúdií v skupine (BOTOX = 0,23; placebo = 0,20) ani v skupine postregistračne schválenej štúdie BOTOX 100 jednotiek u pacientov so sklerózou multiplex bez katetrizácie na začiatku liečby (BOTOX = 0, placebo = 0,07).

V pivotných štúdiách u pacientov, u ktorých sa v pôvodnom stave pred liečbou nerobila katetrizácia, sa katetrizácia začala robiť u 39,8 % pacientov po liečbe BOTOXOM 200 jednotiek v porovnaní so 17,3 % pacientov dostávajúcich placebo.

V postregistračnej štúdii lieku BOTOX 100 jednotiek u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ktorí v čase zaradenia do štúdie neboli katetrizovaní, sa katetrizácia začala robiť u 15,2 % pacientov po liečbe liekom BOTOX 100 jednotiek v porovnaní s 2,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 5.1).

PORUCHY KOŽE A KOŽNÝCH PRÍVESKOV:

Primárna hyperhidróza axily

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy a parestézia
Poruchy ciev	Časté	Návaly tepla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Nauzea
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Hyperhidróza (potenie mimo axily), abnormálny zápach kože, svrbenie, podkožné uzliny, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť v končatinách
	Menej časté	Svalová slabosť, myalgia a artropatia
	Veľmi časté	Bolesť v mieste aplikácie injekcie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesť, opuch v mieste vpichu, hemorágia v mieste vpichu, citlivosť a podráždenie v mieste vpichu, asténia, reakcie v mieste vpichu
--	-------	---

Pri liečbe primárnej hyperhidrózy axíl bolo do jedného mesiaca od aplikácie injekcie u 4,5% pacientov hlásené zvýšené potenie mimo axily, pričom nebol zistený žiadny špecifický vzorec s ohľadom na to, ktoré anatomické oblasti boli takto postihnuté. U približne 30% pacientov problémy ustúpili do štyroch mesiacov.

Menej často bola tiež hlásená slabosť ruky (0,7%), bola mierna, prechodná, nevyžadovala liečbu a odznela bez následkov. Tento nežiaduci účinok môže súvisieť s liečbou, injekčnou technikou alebo s oboma faktormi. Pri hlásení menej častej svalovej slabosti, je nutné zvážiť neurologické vyšetrenie. Navyše je pred ďalšou aplikáciou injekcie žiaduce prehodnotiť injekčnú techniku, aby bola zaistená intradermálna aplikácia injekcie.

V nekontrolovanej bezpečnostnej štúdií s BOTOXOM (50 jednotiek na axilu) u detí a dospelých vo veku 12 až 17 rokov (N=144) sa u viac ako jedného pacienta (v oboch prípadoch u 2 pacientov) objavili bolesť v mieste injekcie a hyperhidróza (potenie mimo axily).

Kozmetické použitie – glabelárne vrásky

V dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa po podaní BOTOXU 20 jednotiek na samotné glabelárne vrásky hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Menej časté	Infekcia
Psychické poruchy	Menej časté	Úzkosť
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, parestézia
	Menej časté	Závraty
Poruchy oka	Časté	Ptóza očného viečka
	Menej časté	Blefaritída, bolesť oka, poruchy videnia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea
	Menej časté	Sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Erytém, napätie kože
	Menej časté	Opuchy (tváre, očného viečka, periorbitálne opuchy), fotosenzitivita, svrbenie, suchá pokožka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy svalové a spojivového tkaniva	Časté	Lokalizovaná svalová slabosť
	Menej časté	Záškľby svalov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesť v tvári, opuch v mieste aplikácie injekcie, ekchymóza, bolesť v mieste aplikácie injekcie, podráždenie v mieste aplikácie injekcie
	Menej časté	Chrípkové príznaky, asténia, horúčka

Závažnosť dysfágie kolíše od miernej až po závažnú, s možnosťou aspirácie, a príležitostne môže vyžadovať lekársku intervenciu, pozri časť 4.4.

Kozmetické použitie – vejárikovité vrásky očného kútika

Kozmetické použitie – vejárikovité vrásky očného kútika spolu s glabelárnymi vráskami alebo bez nich

V dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa po podaní injekcie BOTOXU pri vráskach v tvare stopy vrany s glabelárnymi vráskami alebo bez nich hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy oka	Menej časté	Opuch očného viečka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Hematóm v mieste podania injekcie*
	Menej časté	Krvácanie v mieste podania injekcie*
	Menej časté	Bolesť v mieste podania injekcie*
	Menej časté	Parestézia v mieste podania injekcie*

*nežiaduce účinky súvisiace s procedúrou

Kozmetické použitie – vrásky na čele a glabelárne vrásky s vejárikovitými vráskami alebo bez nich

V dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa po podaní injekcie BOTOXU pri súbežnej liečbe vrások na čele a glabelárnych vrások s vráskami v tvare stopy vrany alebo bez nich hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy oka	Časté	Ptóza očného viečka ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Napätie kože
	Časté	Ptóza obočia ²
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Podliatiny v mieste podania injekcie*
	Časté	Hematóm v mieste podania injekcie*
	Menej časté	Bolesť v mieste podania injekcie*

¹Medián času do výskytu ptózy viečka bol 9 dní po liečbe

²Medián času do výskytu ptózy obočia bol 5 dní po liečbe

*nežiaduce účinky súvisiace s procedúrou

Kozmetické použitie – vejárikovité vrásky očného kútika a glabelárne vrásky

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách po injekcii prípravku BOTOX 44 jednotiek (súčasná liečba vejárikovitých vrások očného kútika a glabelárnych vrások):

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	hematóm v mieste aplikácie injekcie*
	Menej časté	Krvácanie v mieste aplikácie injekcie*, bolesť v mieste aplikácie injekcie*

*nežiaduce účinky súvisiace s aplikáciou

Po opakovanom dávkovaní nebola pozorovaná žiadna zmena v celkovom bezpečnostnom profile.

Ďalšie informácie

Nasledujúci zoznam obsahuje nežiaduce účinky, ktoré boli oznámené po uvedení lieku na trh bez ohľadu na indikáciu a sú uvedené ako doplnenie k nežiaducim účinkom uvedeným v časti 4.4 (Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní) a v časti 4.8.(Nežiaduce účinky).

Triedy orgánových systémov	Nežiaduce účinky
Poruchy imunitného systému	Anafylaxia, angioedém, sérová choroba, žihľavka
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia
Poruchy nervového systému	Brachiálna plexopatia, dysfónia, dyzartria, tvárová paréza, hypestézia, svalová slabosť, myastenia gravis, periférna neuropatia, parestézia, radikulopatia, kŕče, synkopa, tvárová obrna
Poruchy oka	Glaukóm s uzavretým uhlom (pri liečbe blefarospasmu), ptóza očného viečka, lagofthalmus, strabizmus, rozmazané videnie, poruchy zraku, suché oko, edém očného viečka
Poruchy ucha a labyrintu	Hypokúzia, tinitus, závraty
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Arytmia, infarkt myokardu
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Aspiračná pneumónia (niekedy s fatálnym koncom), dušnosť, respiračná depresia a respiračné zlyhanie, bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, hnačka, zápcha, sucho v ústach, dysfágia, nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia, ptóza obočia, psoriatiformná dermatitída, multiformný erytém, hyperhidróza, madaróza, svrbenie, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalová atrofia, myalgia, lokalizované svalové záškľby/mimovoľné kontrakcie svalov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Denervačná atrofia, malátnosť, horúčka

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie BOTOXOM Allergan Units je relatívny pojem a závisí na dávke, oblasti vpichu a vlastnostiach tkaniva pod miestom vpichu. Nebol hlásený žiadny prípad systémovej toxicity, ktorý by bol vyvolaný injekčným podaním BOTOXU Allergan Units. Zvýšené dávky môžu spôsobiť lokálnu alebo vzdialenú celkovú a silnú neuromuskulárnu paralýzu. Nebol hlásený žiadny prípad požitia BOTOXU Allergan Units. Bezprostredne po injekcii nie sú viditeľné známky predávkovania. Pokiaľ dôjde k náhodnej injekcii alebo požitiu lieku alebo podozreniu na predávkovanie, je nutné u pacienta niekoľko dní sledovať prejavy a príznaky systémovej slabosti v miestach vzdialených od miesta vpichu, čo môže zahŕňať ptózu, diplopiu, dysfágiu, dysartriu celkovú slabosť alebo respiračné zlyhanie. Títo pacienti majú podstúpiť ďalšie lekárske posúdenie a má byť okamžite zavedená príslušná liečba, ktorá môže zahŕňať i hospitalizáciu.

Pri postihnutí svaloviny orofaryngu a pažeráka môže dôjsť k aspirácii, ktorá môže viesť k vzniku aspiračnej pneumónie. Ak vznikne paralýza dýchacích svalov alebo výrazné oslabenie, je potrebná, pokiaľ nedôjde k úprave, intubácia a riadené dýchanie a možno vznikne potreba tracheotómie a dlhotrvajúcej mechanickej ventilácie, ako dodatok všeobecnej podpornej liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Myorelaxanciá, Iné periférne pôsobiace myorelaxanciá
ATC kód: M03AX01

Mechanizmus účinku

Komplex neurotoxínu *Clostridium botulinum* typ A blokuje periférne uvoľnenie acetylcholínu na presynaptických zakončeníach cholinergných nervov štiepením SNAP-25, proteínov nevyhnutných k úspešnému spojeniu a uvoľneniu acetylcholínu z vezikúl v nervových zakončeníach.

Farmakodynamické účinky

Po injekcii sa toxín rýchlo a s vysokou afinitou viaže na špecifické receptory bunkového povrchu. Potom nasleduje prenos toxínu cez plazmatickú membránu receptormi sprostredkovanou endocytózu. Nakoniec sa toxín uvoľňuje do cytozolu. Tento neskorší proces je uskutočnený postupnou inhibíciou uvoľňovania acetylcholínu, klinické príznaky sa prejavujú behom 2-3 týždňov, s maximálnym účinkom 5-6 týždňov po injekcii.

Klinické dôkazy naznačujú, že BOTOX znižuje bolesť a neurogénny zápal a zvyšuje kožný prah bolesti v kapsaicínom indukovanom trojklannom senzitivnom modeli u ľudí.

Zotavenie po intramuskulárnej injekcii nastáva obvykle v priebehu 12 týždňov, keď nervové zakončenia vyrastú a znovu sa spoja s koncovou platničkou. U pacientov, ktorým bolo do podpazušia intradermálne podaných 50 Units (cieľom sú ekkrinné potné žľazy), trval účinok priemerne 7,5 mesiaca po podaní prvej injekcie. Najviac u 27,5% pacientov trval účinok 1 rok a viac. Zotavenie nervových zakončení sympatika, ktorý inervuje potné žľazy, nebolo po intradermálnom podaní BOTOXU študované.

Neurotoxínový komplex BOTOXU je odvodený z novej bunkovej banky (Master Cell Bank). Nový liek BOTOX Allergan Units preukázal u dospelých v klinických štúdiách podobnú účinnosť v dávkach, ako predchádzajúci BOTOX Allergan Units. U detí neboli vykonané žiadne klinické štúdie s novým liekom.

Po injekcii do detruzora BOTOX ovplyvňuje činnosť eferentných dráh detruzora inhibíciou uvoľňovania acetylcholínu. Okrem toho BOTOX inhibuje aferentné neurotransmitery a senzorické dráhy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

NEUROLOGICKÉ PORUCHY

Fokálna spasticita dolnej končatiny, ktorá vznikla na podklade cievnej mozgovej príhody

Účinnosť a bezpečnosť BOTOXU pri liečbe spasticity dolných končatín sa hodnotila v randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií, ktorá zahŕňala 468 pacientov po cievnej mozgovej príhode (233 s BOTOXOM a 235 s placebom) so spasticitou členka (Modified Ashworth Scale [MAS] skóre pre členok najmenej 3), ktorí boli najmenej 3 mesiace po cievnej mozgovej príhode. V štúdií sa 300 až 400 jednotiek BOTOXU alebo placebo intramuskulárnou injekciou podalo do svalov, ktoré boli povinné musculus gastrocnemius, soleus a tibialis posterior a do voliteľných svalov zahŕňajúcich musculus flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, flexor digitorum brevis, extensor hallucis a rectus femoris. Primárny koncový ukazovateľ bola priemerná zmena MAS skóre pre členok v 4. a 6. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou a kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo priemerné CGI (globálne hodnotenie odpovede lekárom) v 4. a 6. týždni. Štatisticky a klinicky významné rozdiely medzi skupinou s BOTOXOM oproti placebo sa preukázali pre primárny koncový ukazovateľ účinnosť MAS a kľúčový sekundárny parameter CGI a sú uvedené v tabuľke nižšie. Pre primárny koncový ukazovateľ priemernú zmenu MAS skóre pre členok v 4. a 6. týždni nebolo pozorované žiadne zlepšenie u pacientov vo veku 65 rokov a starších v skupine s BOTOXOM oproti placebo, pravdepodobne kvôli malému počtu pacientov.

Primárne a kľúčové sekundárne koncové ukazovatele účinnosti

	BOTOX 300 až 400 jednotiek (ITT) (N=233)	Placebo (N=235)
Priemerná zmena plantárnych flexorov členka v skóre MAS oproti východiskovej hodnote		
Priemer v 4. a 6. týždni	-0,8*	-0,6
Priemerné skóre celkového klinického pocitu hodnoteného skúšajúcim		
Priemer v 4. a 6. týždni	0,9*	0,7
Priemerná zmena flexorov prstov v skóre MAS		
FHaL priemer v 4. a 6. týždni	-1,02*	-0,6
FDL priemer v 4. a 6. týždni	-0,88	-0,77
Priemerná zmena plantárnych flexorov členka v skóre MAS oproti východiskovej hodnote	≥65 rokov n=60	≥65 rokov n=64
Priemer v 4. a 6. týždni	-0,7	-0,7

*Signifikantný rozdiel oproti placebo ($p < 0,05$)

Bola robená ďalšia dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, randomizovaná, multicentrická klinická štúdia fázy 3 u dospelých pacientov po cievej mozgovej príhode so spasticitou dolnej končatiny postihujúcej členok. Celkovo 120 pacientov bolo náhodne rozdelených tak, že dostali buď BOTOX (n=58) (celková dávka 300 jednotiek), alebo placebo (n=62). Táto štúdie bola robená len u japonských pacientov s Modified Ashworth Scale (MAS) ≥ 3 , ktorí boli priemerne 6,5 roku po prekonanej cievej mozgovej príhode.

Významné zlepšenie v porovnaní s placebo sa pozorovalo u primárneho cieľového parametru celkovej zmeny z východzieho stavu členku po 12 týždňoch na MAS škále, ktorá bola vypočítaná pomocou plochy pod krivkou (AUC). Významné zlepšenie v porovnaní s placebo sa tiež pozorovalo pre priemernú zmenu z východzieho stavu členku na MAS škále na individuálnych návštevách po liečbe v týždňoch 4, 6 a 8. Podiel respondérov (pacienti so zlepšením aspoň o 1 stupeň) bol pri týchto návštevách tiež významne vyšší ako u pacientov v placebo skupine.

Liečba BOTOXOM bola tiež spojená s významným zlepšením funkčného postihnutia na stupnici globálneho klinického dojmu (Clinic Global Impression, CGI) skúšajúceho (sekundárny cieľový parameter, bez úpravy multiplicity) v porovnaní s placebo. Nezistilo sa žiadne klinicky významné zlepšenie funkcie merané na lekárskej hodnotiacej stupnici (Physician's Rating Scale, PRS) a v rýchlosti chôdze.

Výsledky štúdie fázy 3 sú uvedené nižšie.

Primárny a kľúčový sekundárny cieľový parameter účinnosti

	BOTOX (N=58)	Placebo (N=62)	Hodnota p
Priemerná AUC na škále MAS			
AUC (deň 0 až týždeň 12)	-8,5	-5,1	0,006
Priemerná zmena z východiskového stavu na škále MAS			
Východiskový stav	3,28	3,24	
Týždeň 1 (BTX N=57; PL N=62)	-0,61	-0,52	0,222
Týždeň 4 (BTX N=56; PL N=62)	-0,88	-0,43	< 0,001
Týždeň 6 (BTX N=57; PL N=61)	-0,91	-0,47	< 0,001
Týždeň 8 (BTX N=54; PL N=61)	-0,82	-0,43	< 0,001
Týždeň 12 (BTX N=54; PL N=61)	-0,56	-0,40	0,240
Percento respondentov*			

Týždeň 1 (BTX N=57; PL N=62)	52,6%	38,7%	0,128
Týždeň 4 (BTX N=56; PL N=62)	67,9%	30,6%	< 0,001
Týždeň 6 (BTX N=57; PL N=61)	68,4%	36,1%	< 0,001
Týždeň 8 (BTX N=54; PL N=61)	66,7%	32,8%	< 0,001
Týždeň 12 (BTX N=54; PL N=61)	44,4%	34,4%	0,272

* Pacienti so zlepšením aspoň o 1 stupeň z východiskového stavu na škále MAS

BTX N = počet pacientov v skupine s BOTOX, PL N = počet pacientov v skupine s placebom

Bola pozorovaná konzistentná odpoveď pri opakovanej liečbe.

Prevenia chronickej migrény

BOTOX blokuje uvoľňovanie neurotransmiterov, ktoré súvisia so vznikom bolesti. Predpokladaný mechanizmus prevencie bolesti hlavy je blokovanie prenosu periférnych signálov do centrálnej nervovej sústavy, čo inhibuje centrálnu senzibilizáciu, ako bolo dokázané v predklinických a klinických štúdiách.

Pacienti s chronickou migrénou bez akejkoľvek súčasne užívanej profylaxie bolesti hlavy, ktorí mali počas 28 dní trvajúceho vzostupného obdobia 15 a viac dní s bolesťou hlavy, z ktorých aspoň 50% bola migréna/pravdepodobná migréna, a mali 4 a viac atakov za deň, boli študovaní v dvoch klinických štúdiách fázy 3. Pacienti mohli užívať akútnu medikáciu (65,5% z nich užívalo akútnu medikáciu počas vzostupného obdobia). Aplikácia BOTOXU mala za následok štatisticky významné ($p < 0,001$) a klinicky významné zlepšenie ich stavu oproti počiatočnému stavu v porovnaní s placebom, a to 50 percentnú redukciu počtu dní s migrénou, priemernej frekvencie dní so stredne silnou /silnou bolesťou hlavy a celkového kumulovaného počtu hodín bolesti hlavy v týchto dňoch. Schopnosť vykonávať každodenné činnosti pacientov, ich vitalita, psychologická úľava a celková kvalita života, sledovaná pomocou testu vplyvu bolesti hlavy (Headache Impact Test - HIT6), bola v porovnaní s placebom rovnako významne zlepšená.

PORUCHY MOČOVÉHO MECHÚRA

Hyperaktívny močový mechúr

Dve dvojito zaslepené, randomizované, multicentrické náhodné klinické štúdie 3. fázy s kontrolou placebo boli uskutočnené u pacientov s hyperaktívnym močovým mechúrom s príznakmi urinárnej inkontinencie, urgencie a frekvencie. Celkovo 1105 pacientov, ktorých príznaky neboli adekvátne liečené anticholinergickou liečbou (neadekvátna odpoveď alebo neznesiteľné nežiaduce účinky), boli randomizovaní tak, že dostávali buď 100 jednotiek BOTOXU ($n=557$) alebo placebo ($n=548$).

V oboch štúdiách boli zaznamenané podstatné zlepšenia v porovnaní s placebom v zmene od základnej úrovne v dennej frekvencii urinárnych epizód inkontinencie v prospech BOTOXU (100 jednotiek) v časovom primárnom bode v 12. týždni vrátane pomeru kontinentných pacientov. Použitím Stupnice Liečebného Prínosu bol podiel pacientov, ktorí pozitívne reagovali na liečbu (ich stav sa 'výrazne zlepšil' alebo 'zlepšil') podstatne vyšší v BOTOX skupine v porovnaní s placebo skupinou v oboch štúdiách. Boli zaznamenané výrazné zlepšenia v porovnaní s placebom u dennej frekvencie močenia, urgencie a epizód noktúria. Objem močenia bol tiež podstatne vyšší. Od 2. týždňa bolo zaznamenané podstatné zlepšenie u všetkých príznakov hyperaktívneho močového mechúra..

V porovnaní s placebom boli zaznamenané podstatné zlepšenia aj vo vykazovanom skóre pacientov týkajúcom sa kvality života súvisiacej s inkontinenciou podľa meraní Dotazníkom Kvality Života pri Inkontinencii (I-QOL) (vrátane vyhýbavého obmedzujúceho správania, psychosociálneho vplyvu a sociálneho strápania) a Kráľovským Zdravotným Dotazníkom (KHQ) (vrátane vplyvu inkontinencie, obmedzenia úloh, sociálne obmedzenia, fyzické obmedzenia, osobné vzťahy, emócie, meranie spánku/energie a zaťaženia/zvládania).

Neboli zistené žiadne celkové rozdiely v účinnosti liečbou BOTOXOM u pacientov ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi < 65 rokov.

Výsledky zhrňujúcich pivotných štúdií sú uvedené nižšie:

Primárne a sekundárne koncové ukazovatele na začiatku a zmena od začiatku v zhrňujúcich pivotných štúdiách:

	BOTOX 100 jednotiek (N=557)	Placebo (N=548)	hodnoty p
Týždenná frekvencia epizód urinárnej inkontinencie^d			
Priemerný základ	5,49	5,39	
Priemerný základ v týždni 2	-2,85	-1,21	< 0,001
Priemerný základ v týždni 6	-3,11	-1,22	< 0,001
Priemerný základ v týždni 12^a	-2,80	-0,95	< 0,001
Pomer s pozitívnou odpoveďou na liečbu použitím Stupnice liečebného prínosu (%)			
Týždeň 2	64,4	34,7	< 0,001
Týždeň 6	68,1	32,8	< 0,001
Týždeň 12^a	61,8	28,0	< 0,001
Denná frekvencia epizód močenia			
Priemerný základ	11,99	11,48	
Priemerný základ v týždni 2	-1,53	-0,78	< 0,001
Priemerný základ v týždni 6	-2,18	-0,97	< 0,001
Priemerný základ v týždni 12^b	-2,35	-0,87	< 0,001
Denná frekvencia nalievavých epizód			
Priemerný základ	8,82	8,31	
Priemerný základ v týždni 2	-2,89	-1,35	< 0,001
Priemerný základ v týždni 6	-3,56	-1,40	< 0,001
Priemerný základ v týždni 12^b	-3,30	-1,23	< 0,001
Celkové skóre inkontinencia kvality života			
Priemerný základ	34,1	34,7	
Priemerný základ v týždni 12^{b,c}	+22,5	+6,6	< 0,001
Kráľovský zdravotný dotazník: obmedzenia úloh			
Priemerný základ	65,4	61,2	
Priemerný základ v týždni 12^{b,c}	-25,4	-3,7	< 0,001
Kráľovský zdravotný dotazník: sociálne obmedzenia			
Priemerný základ	44,8	42,4	
Priemerný základ v týždni 12^{b,c}	-16,8	-2,5	< 0,001

a) Druhé primárne koncové ukazovatele.

b) Sekundárne koncové ukazovatele.

c) Vopred definované minimálne dôležité zmeny od základu bolo +10 bodov pre I-QOL a -5 bodov pre KHQ.

d) Percentuálny podiel pacientov bez inkontinencie v 12. týždni bol 27,1 % v skupine lieku BOTOX a 8,4 % v skupine placebo. Pomery dosahujúce 75 % a 50% zníženie epizód inkontinencie v porovnaní so začiatkom boli 46,0 % a 60,5 % v skupine lieku BOTOX v porovnaní so 17,7% a 31,0% v placebo skupine.

Medián trvania reakcie po liečbe BOTOXOM na základe požiadania pacienta o opätovnú liečbu, bol 166 dní (približne 24 týždňov). Medián trvania reakcie na základe požiadania o opätovnú liečbu u pacientov, ktorí pokračovali v otvorenej rozšírenej štúdii a dostávali iba liečbu liekom BOTOX 100 jednotiek (N=438), bol 212 dní (približne 30 týždňov).

Len limitovaný počet pacientov mladších ako 40 rokov (n=88, 8.0%), mužov (n= 135, 12.2%) a pacientov nekaukazského pôvodu (n=101, 9.1%) bolo zaradených do štúdie 3. fázy. Dáta z týchto podskupín slúžila len ako podporné pre potvrdenie priaznivého terapeutického efektu.

Vyššia incidencia nežiaducich príhod - retencia moču, reziduálny objem moču a polakizúria boli pozorované u mužov v porovnaní so ženami. Výsledky ko-primárnych parametrov pre mužov sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Ko-primárne cieľové parametre účinnosti vo východiskovom stave a zmena oproti východiskovému stavu podľa súhrnu pivotných štúdií u mužských pacientov:

	BOTOX 100 jednotiek (N = 61)	Placebo (N = 74)	Hodnota p
Denná frekvencia prípadov inkontinencie			
Priemerný východiskový stav	5,61	4,33	
Priemerná zmena v 12. týždni	-1,86	-1,23	0,612
Podiel pozitívnej liečebnej odpovede s použitím stupnice liečebného prínosu(%)			
12. týždeň	40,7	25,4	0,060

Celkovo 839 pacientov bolo hodnotených v dlhodobej rozšírenej štúdií (n= 758 žien, n=81 mužov). Pre všetky cieľové parametre účinnosti došlo u pacientov ku konzistentnej odpovedi na opakovanú liečbu.

V podskupine 345 pacientov (n= 316 žien, n= 29 mužov), ktorí dosiahli 12. týždeň liečby (3. cyklus liečby), priemerné denné zníženie výskytu močovej inkontinencie bolo postupne -3,07, -3,49 a -3,49 epizód v 12. týždni po prvej, druhej a tretej aplikácii 100 jednotiek BOTOXU. Zodpovedajúci podiel pacientov s pozitívnou odpoveďou na liečbu pri použití stupnice liečebného prínosu bol 63,6%, 76,9%, a 77,3%.

V pivotných štúdiách nedošlo u žiadneho zo 615 pacientov s analyzovanými vzorkami k tvorbe neutralizačných protilátok. U pacientov s analyzovanými vzorkami z pivotnej štúdie fázy 3 a otvorených rozšírených štúdií sa neutralizačné protilátky vyvinuli u 0 z 954 pacientov (0,0 %), ktorí dostávali BOTOX 100 jednotiek a u 3 z 260 pacientov (1,2 %) po nasledovnom podaní najmenej jednej dávky 150 jednotiek. U jedného z týchto troch pacientov bol aj naďalej pozorovaný klinický prínos. V porovnaní s celkovou populáciou pacientov liečených BOTOXOM mali pacienti, u ktorých sa vyvinuli neutralizačné protilátky vo všeobecnosti kratšiu dobu odpovede a následkom toho boli pacienti liečení častejšie (pozri časť 4.4).

Urinárna inkontinencia spôsobená neurogennou hyperaktivitou detruzora

Pivotné klinické štúdie 3. fázy

Dve dvojito zaslepené multicentrické náhodné klinické štúdie 3. fázy s kontrolou placebo boli uskutočnené u pacientov s urinárnou inkontinenciou spôsobenou neurogennou hyperaktivitou detruzora, ktorí sa buď spontánne vyprázdňovali alebo používali katetrizáciu. Celkovo bolo zaradených 691 pacientov s poranením miechy a sklerózou, ktorí neboli adekvátne liečení najmenej jedným anticholinergickým činidlom. Títo pacienti boli randomizovaní tak, že dostávali buď 200 jednotiek BOTOXU (n=227), 300 jednotiek BOTOXU (n=223) alebo placebo (n=241).

V oboch štúdiách 3. fázy boli zaznamenané podstatné zlepšenia v porovnaní s placebom vo variabilite zmeny primárnej účinnosti od začiatku v týždňovej frekvencii epizód inkontinencie v prospech lieku BOTOX (200 jednotiek a 300 jednotiek) v časovom bode primárnej účinnosti v 6. týždni vrátane percentuálneho podielu kontinentných pacientov. Boli zaznamenané podstatné zlepšenia urodynamických parametrov vrátane zvýšenia maximálnej cystometrickej kapacity a zníženia najvyššieho tlaku detruzora počas prvej mimovoľnej kontrakcie detruzora. V porovnaní s placebom boli zaznamenané podstatné zlepšenia aj vo vykazovanom skóre pacientov týkajúcom sa kvality života súvisiacej s inkontinenciou podľa meraní dotazníkom kvality života pri inkontinencii (I-QOL) (vrátane vyhýbavého obmedzujúceho správania, psychosociálneho vplyvu a sociálneho strápnenia). Nebola preukázaná žiadna výhoda pri podaní 300 jednotiek BOTOXU v porovnaní s 200 jednotkami.

Súhrnné výsledky pivotných štúdií sú uvedené nižšie:

Primárne a sekundárne koncové ukazovatele na začiatku a zmena od začiatku v zhrňujúcich pivotných štúdiách:

	BOTOX 200 jednotiek (N=227)	Placebo (N=241)	hodnoty p
Týždenná frekvencia urinárnej inkontinencie^e			
Priemerný základ	32,4	31,5	
Priemerná zmena v 2. týždni	-17,7	-9,0	p<0,001
Priemerná zmena v 6^a. týždni	-21,3	-10,5	p<0,001
Priemerná zmena v 12. týždni	-20,6	-9,9	p<0,001
Maximálna cystometrická kapacita (v ml)			
Priemerný základ	250,2	253,5	
Priemerná zmena v 6^b. týždni	+153,6	+11,9	p<0,001
Maximálny tlak detruzora počas 1. mimovoľnej kontrakcie detruzora (v cmH₂O)			
Priemerný základ	51,5	47,3	
Priemerná zmena v 6^b. týždni	-32,4	+1,1	p<0,001
Celkové skóre kvality života pri inkontinencii^{c,d}			
Priemerný základ	35,37	35,32	
Priemerná zmena v 6^b. týždni	+25,89	+11,15	p<0,001
Priemerná zmena v 12. týždni	+28,89	+8,86	p<0,001

a Primárny koncový ukazovateľ

b Sekundárne koncové ukazovatele

c I-QOL škála celkového skóre je od 0 (maximálny problém) do 100 (vôbec žiadny problém).

d V pivotných štúdiách bol vopred určený minimálny významný rozdiel (MID) v celkovom skóre I-QOL 8 bodov na základe odhadov MID v škále 4 – 11 bodov vykazovaných pacientmi s neurogénou hyperaktivitou detruzora.

e Percentuálny podiel suchých pacientov (kontinentných) v 6. týždni bol 37 % v skupine 200 jednotiek lieku BOTOX a 9 % v skupine placebo. Pomery dosahujúce aspoň 75 % zníženie epizód inkontinencie v porovnaní so začiatkom boli 63 % a 24 %. Pomery dosahujúce aspoň 50 % zníženie v porovnaní so začiatkom boli 76 % a 39 %.

Medián trvania reakcie v dvoch pivotných štúdiách na základe požiadania pacienta o opätovnú liečbu bol 256 – 295 dní (36 – 42 týždňov) v skupine s dávkou 200 jednotiek v porovnaní s 92 dňami (13 týždňami) v skupine placebo. Medián trvania reakcie na základe požiadania pacienta o opätovnú liečbu u pacientov, ktorí pokračovali do otvorenej fázy štúdie a dostávali iba liečbu liekom BOTOX 200 jednotiek (n=174), bol 253 dní (približne 36 týždňov).

V prípade všetkých koncových ukazovateľov účinnosti mali pacienti konzistentnú reakciu pri opätovnej liečbe.

V pivotných štúdiách sa u žiadneho zo 475 pacientov s neurogénou hyperaktivitou detruzora v analyzovaných vzorkách nevyvinuli neutralizujúce protilátky. U pacientov s analyzovanými vzorkami počas programu vývoja lieku (vrátane otvorenej pokračovacej štúdie) sa neutralizačné protilátky vytvorili u 3 z 300 pacientov (1,0 %) iba po podaní dávok BOTOX 200 jednotiek a u 5 z 258 pacientov (1,9 %) po podaní najmenej jednej dávky BOTOX 300 jednotiek. Štyria z týchto ôsmich pacientov pokračovali v liečbe, nakoľko bol pozorovaný klinický prínos. V porovnaní s celkovou populáciou liečenou liekom BOTOX, pacienti, u ktorých sa vyvinuli neutralizačné

protilátky, mali všeobecne kratšie trvanie reakcie na liečbu a nasledovne dostávali liečbu častejšie (pozri časť 4.4).

Postregistračná štúdia

Placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená postregistračná štúdia bola vykonaná u pacientov s roztrúsenou sklerózou a urinárnou inkontinenciou spôsobenou neurogennou hyperaktivitou detruzora, u ktorých nebola dostatočne uspokojivá liečba s pomocou najmenej jedného anticholinergického lieku a ktorí neboli katetrizovaní pri zaradení do štúdie. Títo pacienti boli randomizovaní a dostávali buď 100 jednotiek lieku BOTOX (N=66), alebo placebo (N=78).

Pri primárnom koncovom ukazovateli - zmena v dennej početnosti prípadov inkontinencie oproti pôvodnému stavu - bolo zistené výrazné zlepšenie v porovnaní s placebom u lieku BOTOX v primárnom časovom bode v 6. týždni, vrátane percentuálneho podielu pacientov bez inkontinencie. Bolo zistené výrazné zlepšenie urodynamických parametrov, výsledkov z dotazníka kvality života v súvislosti s inkontinenciou (I-QOL), vrátane vyhýbania sa limitujúcim aktivitám, psychosociálneho dopadu a sociálnych rozpakov.

Výsledky postregistračnej štúdie sú uvedené nižšie:

Primárne a sekundárne koncové ukazovatele v počiatočnom stave a zmena oproti počiatočnému stavu v postregistračnej štúdii s liekom BOTOX 100 jednotiek u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ktorí neboli katetrizovaní pri zaradení do štúdie:

	BOTOX 100 jednotiek (N=66)	Placebo (N=78)	Hodnota p
Denná početnosť frekvencia prípadov inkontinencie^e Priemerný počiatočný stav Priemerná zmena v 2. týždni Priemerná zmena v 6^a.týždni Priemerná zmena v 12. týždni	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
Maximálna cystometrická kapacita (ml) Priemerný počiatočný stav Priemerná zmena v 6^b.týždni	+246,4 +127,2	245,7 -1,8	 p<0,001
Maximálny tlak detruzoru počas 1. mimovolnej kontrakcie detruzoru (cmH₂O) Priemerný počiatočný stav Priemerná zmena v 6^b.týždni	35,9 -19,6	36,1 +3,7	 p=0,007
Celkové skóre kvality života v súvislosti s inkontinenciou^{c,d} Priemerný počiatočný stav Priemerná zmena v 6^a.týždni Priemerná zmena v 12. týždni	32,4 +40,4 +38,8	34,2 +9,9 +7,6	 p<0,001 p<0,001

^a Primárny cieľové ukazovatele

^b Sekundárny cieľové ukazovatele

^c Meradlo celkového skóre I-QOL leží v rozmedzí 0 (najväčšie obtiaže) až 100 (vôbec žiadne obtiaže).

^d Vopred špecifikovaný minimálne významný rozdiel(MID)pre celkové skóreI- QOL11 bodovna základe hodnotenia vo výške 4 – 11 bodov uvádzaných u pacientov trpiacich neurogénou hyperaktivitou detruzora

^ePercentuálny podiel pacientov bez inkontinencie v priebehu 6. týždňa bol 53,0 % v skupine liečenej liekom BOTOX 100jednotiek a10,3%v skupine placebo

Medián reakcie na liečbu v tejto štúdií na základe požiadania pacienta o opätovnú liečbu bol 362 dní (približne 52 týždňov) v skupine liečených BOTOXOM 100 jednotiek v porovnaní s 88 dňami (približne 13 týždňov) v skupine placebo.

PORUCHY KOŽE A KOŽNÝCH PRÍVESKOV

Primárna hyperhidróza axíl

Dvojito zaslepená multicentrická klinická štúdie bola robená u pacientov s perzistujúcou bilaterálnou primárnou hyperhidrózou, ktorá bola definovaná na základe gravimetrického merania za týchto podmienok: najmenej 50 mg spontánnej produkcie potu v každej axile za 5 minút pri izbovej teplote v pokoji. 320 pacientov bolo randomizovaných tak, že 242 z nich dostalo 50 jednotiek BOTOXU a 78 placebo. Respondenti na liečbu boli tí, u ktorých došlo minimálne k 50% zníženiu axilárneho potenia oproti východzie mu stavu. Pri prvom hodnotení 4 týždne po aplikácii bol podiel respondentov v skupine s BOTOXOM 93,8 % proti 35,9 % v skupine s placebom ($p < 0,001$). Incidencia respondentov medzi pacientmi v skupine s BOTOXOM bola ďalej signifikantne vyššia ($p < 0,001$), ako u pacientov liečených placebom po celou dobu až do 16. týždňa.

Nasledujúca otvorená štúdia zahŕňala 207 vhodných pacientov, ktorí dostali až 3 liečebné cykly BOTOXU. Dve štúdie trvajúce 16 mesiacov (dvojito zaslepená 4 mesiace, pokračujúca otvorená 12 mesiacov) dokončilo celkovo 174 pacientov. Incidencia klinických odpovedí v 16. týždni nasledujúca po 1. liečebnom cykle ($n=287$), 2. cykle ($n=123$) a 3. cykle ($n=30$) bola 85,0 %, 86,2 % a 80 %. Priemerná doba trvania účinku vo všetkých štúdiách bola 7,5 mesiaca po prvom liečebnom cykle, avšak u 27,5 % pacientov trval účinok 1 rok i viac.

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti z klinických štúdií o použití BOTOXU v liečbe primárnej hyperhidrózy axíl u detí vo veku 12 až 18 rokov. Jedna jednoročná nekontrolovaná štúdia bezpečnosti po opakovanej dávke bola robená v USA u detí vo veku 12 až 17 rokov ($n=144$) s ťažkou primárnou hyperhidrózou axíl. Pacienti boli prevažne ženy (86,1 %) a belosi (82,6%). Účastníci boli liečení dávkou 50 jednotiek na axilu v celkovej dávke 100 jednotiek na pacienta na liečbu. Avšak žiadne štúdie u dospelých neboli vykonané v tejto dávke, takže žiadne odporúčania pre dávkovanie nemožno určiť. Účinnosť a bezpečnosť BOTOXU v tejto skupine nebola presvedčivo preukázaná.

Glabelárne vrásky

V klinických štúdiách bolo zahrnutých 537 pacientov s miernymi až hlbokými vertikálnymi vráskami medzi obočím (glabelárne vrásky) viditeľnými počas maximálneho mračenia sa.

Injekcie BOTOXU významne redukovali hĺbku glabelárnych vrások pozorovaných pri maximálnom mračení sa až do 4 mesiacov podľa hodnotení skúšajúcich lekárov, ktorí stanovovali hĺbku glabelárnych vrások pri maximálnom mračení sa, a podľa všeobecného pacientovho hodnotenia zmeny vzhľadu jeho/jej vertikálnych vrások medzi obočiami (glabelárne vrásky) pozorovaných pri maximálnom mračení sa. Žiadne klinické cieľové ukazovatele nezahrňovali objektívne hodnotenie psychologického vplyvu. Tridsať dní po podaní injekcie bolo 80 % (325/405) pacientov liečených BOTOXOM považovaných skúšajúcimi lekármi za odpovedajúcich na liečbu (žiadna alebo mierna hĺbka pri maximálnom mračení sa), v porovnaní s 3 % (4/132) pacientov liečených placebom. V tom istom časovom bode hlásilo 89 % (362/405) pacientov liečených BOTOXOM mierne alebo výraznejšie zlepšenie v porovnaní so 7 % (9/132) pacientov liečených placebom.

Injekcie BOTOXU tiež významne redukovali hĺbku glabelárnych vrások v pokoji, keď sa pacienti nemračili. Z 537 pacientov zúčastňujúcich sa štúdie malo v pokoji 39 % (210/537) stredné až hlboké glabelárne vrásky (15 % nemalo v pokoji žiadne línie). V tejto skupine bolo 74 % (119/161) BOTOXOM liečených pacientov považovaných za odpovedajúcich na liečbu tridsať dní po podaní injekcie (žiadna alebo mierna hĺbka vrások) v porovnaní s 20 % (10/49) placebom liečenými pacientmi.

K dispozícii sú obmedzené údaje z klinických štúdií fázy 3 s BOTOXOM u pacientov starších ako 65 rokov. Len 6,0 % (32/537) osôb boli vo veku >65 rokov a výsledky účinnosti boli v tejto populácii nižšie.

Vejárikovité vrásky očného kútika

Do štúdie bolo zaradených bolo 1 362 pacientov s miernymi až hlbokými vejárikovitými vráskami okolo očí pri maximálnom úsmeve buď samostatnými ((n=445, štúdia 191622-098) alebo s miernymi až hlbokými glabelárnymi vráskami pri maximálnom mračení sa (n=917, štúdia 191622-099).

Injekcie BOTOXU významne znížili závažnosť vejárikovitých vrások okolo očí pozorovaných pri maximálnom úsmeve v porovnaní s placebom vo všetkých časových bodoch ($p < 0.001$) po dobu až 5 mesiacov. To bolo merané podľa podielu pacientov, ktorí dosiahli hodnotenie závažnosti vrások okolo očí buď žiadne, alebo mierne pri maximálnom úsmeve v oboch pivotných štúdiách; do dňa 150 (ukončenie štúdie) v štúdiu 191622-098 a do dňa 120 (ukončenie prvého liečebného cyklu) v štúdiu 191622-099. Pri hodnotení skúšajúcim aj samotným pacientom bol podiel pacientov dosahujúcich žiadnu alebo miernu závažnosť vejárikovitých vrások očného kútika pozorovaných pri maximálnom úsmeve, vyšší u pacientov s miernymi vejárikovitými vráskami pri maximálnom úsmeve na začiatku liečby než u pacientov s hlbokými vejárikovitými vráskami pri maximálnom úsmeve na začiatku liečby.

Tabuľka 1 zahŕňa výsledky na deň 30, čo bol časový bod primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti.

V štúdiu 191622-104 (predĺženie štúdie 191622-099) bolo zaradených 101 pacientov, v predošlej štúdiu randomizovaných do skupiny s placebom, ktorí ako prvú liečbu dostali dávku 44 U. U pacientov liečených prípravkom BOTOX bol zaznamenaný na deň 30 po ich prvej aktívnej liečbe štatisticky významný prínos v primárnom cieľovom ukazovateli účinnosti v porovnaní s placebom. Miera odpovede bola podobná ako v skupine 44 jednotiek v deň 30 po prvej liečbe v štúdiu 191622-099. Štyri cykly lieku BOTOX v dávke 44 jednotiek na liečbu vejárikovitých vrások očného kútika a glabelárných vrások boli podané celkovo 123 pacientom.

Deň 30: Hodnotenie vejárikovitých vrások pri maximálnom úsmeve uskutočnené skúšajúcim a pacientom - percento odozvy (% pacientov, ktorí dosiahli hodnotenie závažnosti vejárikovitých vrások žiadne alebo mierne).

Klinická štúdia	Dávka	BOTOX	Placebo	BOTOX	Placebo
		Hodnotenie skúšajúcim		Hodnotenie pacientom	
191622-098	24 U (vejárikovité vrásky)	66,7%* (148/222)	6,7% (15/223)	58,1%* (129/222)	5,4% (12/223)
191622-099	24 U (vejárikovité vrásky)	54,9%* (168/306)	3,3% (10/306)	45,8%* (140/306)	3,3% (10/306)
	44 U (24 U vejárikovité vrásky; 20 U glabelárne vrásky)	59,0%* (180/305)	3,3% (10/306)	48,5%* (148/305)	3,3% (10/306)

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

Zlepšenie vzhľadu vejárikovitých vrások pri maximálnom úsmeve od východzieho stavu, hodnotené subjektom, bolo štatisticky významné ($p < 0,001$) pre BOTOX (24 jednotiek a 44 jednotiek) v porovnaní s placebom v deň 30 a vo všetkých časových bodoch po každom liečebnom cykle v oboch pivotných štúdiách.

Liečba 24 U BOTOXU tiež výrazne znížila závažnosť vejárikovitých vrások očného kútika v pokojnom stave. Z 528 liečených pacientov 63 % (330/528) malo mierne až hlboké vejárikovité vrásky očného kútika pri východiskovom stave. 58 % (192/330) z nich, ktorí boli liečení BOTOXOM,

boli považovaní za pacientov s odpoveďou na liečbu (žiadna alebo mierna závažnosť vrások) tridsať dní po podaní injekcie v porovnaní s 11 % (39/352) pacientov liečených placebom. Zlepšenia v patientskych hodnoteniach veku a prítlačivosti boli takisto pozorované pri BOTOXE (24 U a 44 U) v porovnaní s placebom pri použití dotazníka na zistenie výsledkov tvárových vrások (FLO-11) v 30. deň, čo je časový bod primárneho cieľového ukazovateľa, ($p < 0,001$) a vo všetkých následných časových bodoch v obdivoch kľúčových štúdiách.

V pivotných štúdiách bolo 3,9 % (53/1 362) pacientov starších ako 65 rokov. Pacienti v tejto vekovej skupine mali odpoveď na liečbu BOTOXOM (24 jednotiek a 44 jednotiek) podľa hodnotení skúšajúcim 36 % (v deň 30). Pri analýze podľa vekových skupín ≤ 50 rokov a > 50 rokov vykázali obidve populácie štatisticky významné zlepšenie v porovnaní s placebom. Odpoveď na liečbu BOTOXOM v dávke 24 jednotiek, hodnotená skúšajúcim, bola nižšia v skupine subjektov vo veku > 50 rokov ako u subjektov vo veku ≤ 50 rokov (42,0% a 71,2% v uvedenom poradí).

Celková odpoveď na liečbu BOTOXOM je pri vejárikovitých vráskach očného kútika viditeľných pri maximálnom úsmeve nižšia (60%) ako odpoveď na liečbu pozorovaná pri liečbe glabellárnych vrások viditeľných pri maximálnom mračení sa (80%).

U 916 pacientov (517 pacientov s dávkou 24 jednotiek a 399 pacientov s dávkou 44 jednotiek) liečených BOTOXOM bola vo vzorkách analyzovaná tvorba protilátok. U žiadneho pacienta sa nevytvorili neutralizujúce protilátky.

Vrásky na čele

822 pacientov so stredne výraznými až výraznými vráskami na čele a glabellárnymi vráskami, ktoré sú viditeľné pri maximálnej kontrakcii, buď so samotnými ($N = 254$, štúdia 191622-142) alebo tiež so stredne výraznými až výraznými vráskami v tvare stopy vrany, ktoré sú viditeľné pri maximálnom úsmeve ($N = 568$, štúdia 191622-143), bolo zaradených do štúdie a zahrnutých do primárnych populácií na analýzu všetkých primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti. Vrásky na čele sa liečili spolu s glabellárnymi vráskami, aby sa minimalizovala možnosť vzniku ptózy obočia.

Pri hodnoteniach skúšajúcim ako aj pacientom bol na 30. deň, čo je časový bod primárneho koncového ukazovateľa účinnosti, podiel pacientov dosahujúcich žiadne alebo mierne vrásky na čele, ktoré boli viditeľné pri maximálnom zdvihnutí obočia po podaní injekcií BOTOXU vyšší ako podiel pacientov liečených placebom (pozri tabuľku nižšie). Stanovil sa aj podiel pacientov dosahujúcich zlepšenie závažnosti vrások na čele oproti východiskového stavu v pokoji najmenej o 1 stupeň a podiel pacientov dosahujúcich žiadnu alebo miernu závažnosť vrások na čele pri maximálnej kontrakcii.

30. deň: Vrásky na čele a vrásky v hornej časti tváre pri maximálnej kontrakcii a v pokoji hodnotené skúšajúcim a pacientom

Klinická štúdia	Koncový ukazovateľ	BOTOX	Placebo	BOTOX	Placebo
		Hodnotenie skúšajúceho		Hodnotenie pacienta	
Štúdia 191622-142 40 jednotiek (20 jednotiek vrásky na čele + 20 jednotiek glabelárne vrásky)	Vrásky na čele pri max. kontrakcii ^a	94,8 % (184/194) p < 0,0005	1,7 % (1/60)	87,6 % (170/194) p < 0,0005	0,0 % (0/60)
	Vrásky na čele v pokoji ^b	86,2 % (162/188) p < 0,0001	22,4 % (13/58)	89,7 % 174/194 p < 0,0001	10,2 % 6/59
Štúdia 191622-143 40 jednotiek (20 jednotiek vrásky na čele + 20 jednotiek glabelárne vrásky)	Vrásky na čele pri max. kontrakcii ^a	90,5 % (201/222) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	81,5 % (181/222) p < 0,0005	3,6 % (4/111)
	Vrásky na čele v pokoji ^b	84,1 % (185/220) p < 0,0001	15,9 % (17/107)	83,6 % 184/220 p < 0,0001	17,4 % 19/109
Štúdia 191622-143 64 jednotiek (20 jednotiek vrásky na čele + 20 jednotiek glabelárne vrásky + 24 jednotiek vrásky v tvare stopy vrany)	Vrásky na čele pri max. kontrakcii ^a	93,6 % (220/235) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	88,9 % (209/235) p < 0,0005	3,6 % (4/111)
	Vrchné vrásky na tvári pri max. kontrakcii ^c	56,6 % (133/235) p < 0,0001	0,9 % (1/111)	n/a	

^a Podiel pacientov dosahujúcich žiadnu alebo miernu závažnosť vrások na čele pri maximálnom zdvihnutí obočia

^b Podiel pacientov so zlepšením závažnosti vrások na čele najmenej o 1 stupeň oproti východiskovému stavu v pokoji

^c Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu definovaných ako rovnaký pacient dosahujúci žiadne alebo mierne vrásky na čele, glabelárne vrásky a vrásky v tvare stopy vrany v každej oblasti tváre pri maximálnej kontrakcii

Injekcie BOTOXU významne redukovali závažnosť vrások na tvári, ktoré sú viditeľné pri maximálnom zdvihnutí obočia v porovnaní s placebom až do 6 mesiacov ($p < 0,05$): v oboch pívotných štúdiách sa to meralo podielom pacientov dosahujúcim závažnosť vrások na čele stanovenú ako žiadnu alebo miernu pri maximálnom zdvihnutí obočia; do 150. dňa v štúdiu 191622-142 (21,6 % s liečbou BOTOXOM v porovnaní s 0 % liečenými placebom) a 180. dňa v štúdiu 191622-143 (6,8 % s liečbou BOTOXOM v porovnaní s 0 % liečenými placebom).

Ak sa v štúdiu 191622-143 súbežne liečili všetky 3 oblasti (skupina so 64 jednotkami BOTOXU), injekcie BOTOXU významne redukovali závažnosť glabelárnych vrások až do 6 mesiacov (5,5 % s liečbou BOTOXOM v porovnaní s 0 % liečenými placebom), laterálnych vrások očného kútika až do 6 mesiacov (3,4 % s liečbou BOTOXOM v porovnaní s 0 % liečenými placebom) a vrások na čele až do 6 mesiacov (9,4 % s liečbou BOTOXOM v porovnaní s 0 % liečenými placebom).

Celkovo počas 1 roka dostalo 116 pacientov 3 cykly liečby 40 jednotkami BOTOXU (20 jednotiek vrásky na čele a 20 jednotiek glabelárne vrásky) a 150 pacientov 64 jednotkami BOTOXU (20 jednotiek vrásky na čele, 20 jednotiek glabelárne vrásky a 24 jednotiek vrásky v tvare stopy vrany). Miera odpovede zlepšenia vrások na čele bola podobná vo všetkých liečebných cykloch.

Zlepšenia pacientmi hláseného vnímania toho, ako ich znepokojovali vrásky na čele, že vyzerali staršie ako je ich skutočný vek, a vnímania príťažlivosti zisťované pomocou dotazníka FLO-11 sa pozorovali vo významne ($p < 0,001$) väčšom podiele pacientov liečených 40 jednotkami BOTOXU (20 jednotiek vrásky na čele a 20 jednotiek glabelárne vrásky) a 64 jednotkami BOTOXU (20 jednotiek vrásky na čele, 20 jednotiek glabelárne vrásky a 24 jednotiek vrásky v tvare stopy vrany) v porovnaní s placebom 30. deň, čo je primárny časový bod v štúdiu 191622-142 a 191622-143.

Pri použití dotazníka spokojnosti týkajúceho sa vrások tváre (the Facial Lines Satisfaction Questionnaire, FLSQ) hlásilo 78,1 % (150/192) pacientov v štúdiu 191622-142 a 62,7 % (138/220) v

štúdií 191622-143 zlepšenia súvisiace so vzhľadom a emocionálnym dopadom (ako je definované bodmi prislúchajúcimi pocitu cítiť sa staršie, negatívnej sebaúcte, unavenému výrazu, pocitu nešťastia, výrazu hnevu) pri liečbe 40 jednotkami BOTOXU (20 jednotiek čelové vrásky a 20 jednotiek glabelárne vrásky) v porovnaní s 19,0 % (11/58) pacientov liečenými placebom v štúdií 191622-142 a 18,9 % (21/111) v štúdií 191622-143 30. deň ($p < 0,0001$ v oboch štúdiách).

V rovnakom dotazníku hlásilo 90,2 % (174/193) pacientov v štúdií 191622-142 a 79,2 % (175/221, 40 jednotiek), resp. 86,4 % (203/235, 64 jednotiek) v štúdií 191622-143, že sú „veľmi spokojní“/„prevažne spokojní“ so 40 jednotkami, resp. 64 jednotkami BOTOXU v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (1,7 % [1/58] v štúdií 191622-142 a 3,6 % [4/110] v štúdií 191622-143) 60. deň, čo je primárny časový bod pri použití dotazníka FLSQ ($p < 0,0001$ v oboch štúdiách).

3,7 % (22/587) pacientov bolo v pivotných štúdiách starších ako 65 rokov. V tejto vekovej skupine 86,7 % (13/15) pacientov v skupine s BOTOXOM odpovedalo na liečbu, podľa hodnotenia skúšajúceho, v porovnaní s 28,6 % (2/7) v skupine s placebom (30. deň). Miera odpovede pacientov reagujúcich na liečbu v tejto podskupine liečenej BOTOXOM bola podobná miere odpovede v celkovej populácii, ale štatistická významnosť sa z dôvodu malého počtu pacientov nedosiahla.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) Všeobecná charakteristika liečiva

Štúdie distribúcie u potkanov naznačujú pomalú difúziu botulotoxínu typu A označeného I^{125} po injekcii do *m. gastrocnemius*, po ktorom nasledoval rýchly systémový metabolizmus a vylúčenie močom. Množstvo rádioaktívne znečisteného materiálu vo svale sa znížilo na polovicu za približne 10 hodín. V mieste vpichu sa rádioaktivita viazala na veľké molekuly proteínov, zatiaľ čo v plazme sa viazala na malé molekuly, čo naznačuje rýchly systémový metabolizmus substrátu. V priebehu 24 hodín od podania dávky je 60% rádioaktivity vylúčeného močom. Toxín sa pravdepodobne metabolizuje proteázami a molekulárne zložky sa opätovne využijú v normálnej metabolickej ceste.

Klasické štúdie absorpcie, distribúcie, biotransformácie a eliminácie účinnej látky neboli vzhľadom k povahe lieku vykonané.

b) Charakteristika po podaní u pacientov

Je pravdepodobné, že môže nastať malá systémová distribúcia terapeutických dávok BOTOXU. Klinické štúdie používajúce elektromyografickú techniku ukázali zvýšenie elektrofyzologickej neuromuskulárnej aktivity vo svaloch vzdialených od miesta injekcie, ktorá nebola sprevádzaná klinickými príznakmi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná štúdia

Pokiaľ je gravidným myšiam, potkanom a králikom podaný intramuskulárne BOTOX behom obdobia organogenézie, vývoj bez nežiaducich účinkov (NOAEL) bol pri 4,1 resp. 0,125 jednotiek/kg. Vyššie dávky boli spojené s redukciou fetálnej hmotnosti alebo s oneskorenou osifikáciou a u králikov boli zaznamenané potraty.

Fertilita a reprodukcia

Reprodukčné NOAEL následkom i.m. injekcie BOTOXU bolo 4 jednotky/kg u samcov potkanov a 8 Units/ kg u samíc potkanov. Vyššie dávky boli spojené v závislosti na dávke so znížením fertility. Za predpokladu, že došlo k impregnácii, neboli preukázané žiadne nežiaduce účinky na množstvo alebo životaschopnosť embryí splodených alebo určených na liečenie samcov a samíc potkanov.

Ďalšie štúdie

Okrem reprodukčnej toxikológie boli uskutočnené nasledujúce štúdie vo vzťahu k bezpečnosti BOTOXU: akútna toxicita, toxicita po opakovanej aplikácii, lokálna tolerancia, mutagenicita, antigenicita, kompatibilita s ľudskou krvou. Behom štúdií použitia klinicky relevantnej dávky sa neobjavilo žiadne zvláštne riziko pre ľudí. U pediatrických pacientov liečených na dolnej končatine nemá maximálna kumulatívna dávka v 3-mesačných intervaloch presiahnuť 6,0 jednotiek/kg telesnej hmotnosti alebo 200 jednotiek, podľa toho čo je nižšie. Publikovaná intramuskulárna LD₅₀ u juvenilných opíc je 39 jednotiek/kg.

Nebola zaznamenaná systémová toxicita u potkanov pri podaní jednej injekcie do detruzora <50 jednotiek/kg BOTOXU. Neboli zistené nežiaduce klinické účinky pri simulácii neúmyselnej injekcie, keď bola podaná jedna dávka BOTOXU (približne 7 jednotiek/kg) do prostatickej časti močovej rúry a proximálneho rekta, semenných vačkov a steny močového mechúra alebo maternice opíc (~3 jednotky/kg). V 9-mesačnej štúdiu opakovanými injekciami do detruzora (4 injekcie) bola zaznamenaná ptóza pri dávkach 24 jednotiek/kg a úmrtnosť pri dávkach ≥24 jednotiek/kg. U opíc neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky pri dávkach 12 jednotiek/kg, čo zodpovedá 3-násobne vyššej expozícii BOTOXU ako pri odporúčanej klinickej dávke 200 jednotiek na liečbu urinárnej inkontinencie spôsobenej neurogénou hyperaktivitou detruzora (pre 50 kg osobu).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľudský albumín
chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Pretože neboli vykonané štúdie inkompatibility, nesmie byť tento liek miešaný so žiadnymi ďalšími liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka BOTOXU 50 Allergan Units, a BOTOXU 100 Allergan Units má čas použiteľnosti 3 roky.

Po rekonštitúcii v liekovke bola preukázaná stabilita po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C až 8°C.

6.4 Špeciálne podmienky na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky musia byť skladované v mraziacich boxoch pri teplotách -5°C až -20°C alebo v chladničke pri teplote 2°C až 8°C.

Uchovávanie lieku po rekonštitúcii: pozri časť 6.3.

Mikrobiologické štúdie a štúdie účinnosti dokazujú, že rekonštituovaný roztok lieku môže byť skladovaný až do 5 dní pri teplote 2°C až 8°C.

Pretože liek neobsahuje konzervačné látky, doba skladovania a podmienky, za ktorých sa liek používa sú na zodpovednosti používateľa a rekonštituovaný roztok nemá byť skladovaný dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

BOTOX 50 Allergan Units

Injekčná liekovka z bezfarebného skla uzatvorená gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s transparentným povrchom a s popisom Allergan 50 Units.

Veľkosť balenia: 2, 3 alebo 6 injekčných liekoviek (5 ml)
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

BOTOX 100 Allergan Units

Injekčná liekovka z bezfarebného skla uzatvorená gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s transparentným povrchom a s popisom Allergan 100 Units.

Veľkosť balenia: 1 a 4 injekčné liekovky (10 ml)
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzania s liekom

Odporúča sa pripravovať roztok a plniť injekčnú striekačku na podložke z buničitej vaty, ktorá zachytí prípadné vystreknutie roztoku. BOTOX sa rekonštituuje sterilným fyziologickým roztokom bez konzervačných látok (0,9% roztok chloridu sodného na injekciu). Pripravte si príslušné množstvo rozpúšťadla do striekačky (pozri časť 4.2).

Rozpúšťadlo sa smie do injekčnej liekovky aplikovať len veľmi opatrne, pretože bublinkami alebo prudkým miešaním stráca BOTOX účinnosť. Nepoužívajte a znehodnoťte injekčnú liekovku, ak rozpúšťadlo nie je vtiahnuté vákuom do injekčnej liekovky. Rekonštituovaný roztok BOTOXU je číry, bezfarebný až svetlo žltý roztok bez drobných častíc alebo zrazenín. Rekonštituovaný roztok BOTOXU má byť pred podaním vizuálne skontrolovaný (číry a bez častíc). Rekonštituovaný roztok BOTOXU sa pred podaním môže uchovávať v chladničke (pri teplote 2-8°C) najdlhšie 24 hodín. Dátum a čas rekonštitúcie má byť zaznamenaný na obale. Po rekonštitúcii BOTOXU na intradetruszorovú injekciu v injekčnej striekačke ho ihneď spotrebujte. Liek je určený na jednorazové použitie, nespotrebovaný roztok je potrebné znehodnotiť.

Pre bezpečnú likvidáciu musia byť nepoužitú injekčné liekovky po rekonštituovaní malým množstvom vody autoklávované.

Použitú injekčnú liekovku, striekačku, rozliaty roztok atď. majú byť autoklávované alebo zvyšok BOTOXU inaktivovaný 0,5% roztokom chlórnanu po dobu 5 minút.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie s.r.o.
Karadžičova 10
821 08 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

BOTOX 50 Allergan Units: 63/0604/09-S
BOTOX 100 Allergan Units: 63/0021/93-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

BOTOX 50 Allergan Units

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev.č.: 2022/04620-TR, 2022/04621-TR

Dátum prvej registrácie: 21. októbra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. septembra 2014

BOTOX 100 Allergan Units

Dátum prvej registrácie: 08. júna 1993

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júna 2004

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022