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

BOTOX 100 Allergan Units
Jedna 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.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.
Biely lyofilizát.
BOTOX vyzerá ako jemná biela usadenina, ktorá môže byť ťažko viditeľná na dne injekčnej liekovky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Neurologické poruchy:

BOTOX je indikovaný na symptomatickú liečbu:

- **fokálnej spasticity** členku a chodidla u ambulantných pacientov s **detskou mozgovou obrnou** od dvoch rokov, ako doplnková liečba k rehabilitačnej terapii;
- **fokálnej spasticity** zápästia a ruky, ktorá vznikla na podklade **cievnej mozgovej príhody u dospelých**;
- **fokálnej spasticity** členku a chodidla, ktorá vznikla na podklade **cievnej mozgovej príhody u dospelých** (pozri časť 4.4);
- **blefarospazmu, hemifaciálneho spasmu** a pridruženej fokálnej dystónie;
- **cervikálnej dystónie** (*spasmodic torticollis*).

- Prevencia bolesti hlavy u dospelých **s chronickou migrénou** (bolesť hlavy najmenej 15 dní v mesiaci, z toho je najmenej 8 dní s migrénou).

BOTOX je indikovaný na liečbu:

Porúch močového mechúra:

- **hyperaktívny močový mechúr** idiopatickej etiológie s príznakmi močovej inkontinencie, naliehavého a častého močenia u dospelých, ktorí nemajú adekvátnu odpoveď alebo netolerujú anticholinergnú liečbu;
- močová inkontinencia u dospelých s **neurogénnou hyperaktivitou detruzora,** ktorá je vyvolaná neurogénnym močovým mechúrom v dôsledku poranenia miechy (traumatickej alebo netraumatickej) alebo *sclerosis multiplex*.

Porúch kože a podkožného tkaniva:

- pretrvávajúca závažná primárna hyperhidróza axíl, ktorá rušivo zasahuje do každodenných aktivít a je rezistentná na topickú liečbu.
- Prechodné zlepšenie vzhľadu:
  - miernych až hlbokých vertikálnych vrások medzi obočím, ktoré sú viditeľné pri maximálnom mračení sa (glabelárne vrásky) a/alebo
  - miernych až hlbokých vejárikovitých vrások v oblasti očného kútika, ktoré sú viditeľné pri maximálnom úsmeve a/alebo
  - miernych až hlbokých 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

Jednotky botulotoxínu nie sú zameniteľné s inými produktmi. Dávky odporučené v Allergan jednotkách sa líšia od iných liekov s obsahom botulotoxínu.

Chronická migréna má byť diagnostikovaná a BOTOX sa má podávať výlučne pod dohľadom neurológov, ktorí sú odborníkmi na liečbu chronickej migrény.

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávkovania. Počiatočné dávkovanie sa má začať s najnižšou odporúčanou dávkou pre konkrétnu indikáciu. U starších pacientov, so závažnými zdravotnými problémami v anamnéze a ktorí súbežne užívajú iné lieky, je pri liečbe potrebná zvýšená opatrnosť. U pacientov starších ako 65 rokov, sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje o použití BOTOXU na liečbu spasticity hornej a dolnej končatiny, ktorá vznikla na podklade cievnej mozgovej príhody. Pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1.

O použití BOTOXU na liečbu glabelárnych 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 v iných indikáciách, ako sú tie, ktoré sú uvedené pre pediatrickú populáciu v časti 4.1, neboli stanovené. Pre indikácie iné ako fokálna spasticita u detí spojená s mozgovou obrnou nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania. V tejto indikácii majú BOTOX podávať len lekári, ktorí majú skúsenosti s hodnotením a liečbou detskej fokálnej spasticity a ako súčasť štruktúrovaného rehabilitačného programu.

V súčasnosti dostupné údaje u pediatrickej populácie sú opísané v časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1, ako je uvedené v tabuľke nižšie.

Cervikálna dystónia	12 rokov (pozri časť 4.4 a 4.8)
Fokálna spasticita u pediatrických pacientov	2 roky (pozri časť 4.2, 4.4 a 4.8)
Blefarospazmus/hemifaciálny spazmus	12 rokov (pozri časť 4.4 a 4.8)
Primárna hyperhidróza axíl	12 rokov (k dispozícii sú len obmedzené skúsenosti u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov, pozri časť 4.4, 4.8 a 5.1)
Neurogénna hyperaktivita detruzora u pediatrických pacientov	5 – 17 rokov (pozri časti 4.8 a 5.1)
Hyperaktívny močový mechúr u pediatrických pacientov	12 – 17 rokov (pozri časti 4.8 a 5.1)
Glabelárne vrásky viditeľné pri maximálnom mračení sa a/alebo vejárikovité vrásky, ktoré sú viditeľné pri maximálnom úsmeve a/alebo vrásky na čele, ktoré sú viditeľné pri maximálnom zdvihnutí obočia	18 rokov

Nasledovné informácie sú dôležité:

Ak sa v rámci jedného ošetrenia používajú rôzne sily lieku BOTOX, je nutné dbať na to, aby sa pri rekonštitúcii na príslušný počet jednotiek na 0,1 ml používal správny objem rozpúšťadla. Množstvo rozpúšťadla sa pri BOTOX 50 Allergan Units a BOTOX 100 Allergan Units líši. Každá injekčná striekačka musí byť adekvátne označená.

BOTOX sa musí rekonštituovať len sterilným 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného bez konzervačných látok. Do injekčnej striekačky je potrebné preniesť primerané množstvo rozpúšťadla. Pozri tabuľky riedenia v časti 6.6.

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.

Spôsob podávania

Konkrétne odporúčania pre každú indikáciu sú popísané nižšie.
BOTOX má podávať len lekár s príslušnou kvalifikáciou, odbornými znalosťami liečby a s použitím požadovaného vybavenia.

Všeobecne platná optimálna dávka a počet injekčných miest vo svale neboli pevne stanovené pre všetky indikácie. V týchto prípadoch má preto lekár zostaviť individuálny liečebný program. Optimálna veľkosť dávky sa má stanoviť titráciou, pričom sa nesmie prekročiť maximálna odporúčaná dávka.

NEUROLOGICKÉ PORUCHY:

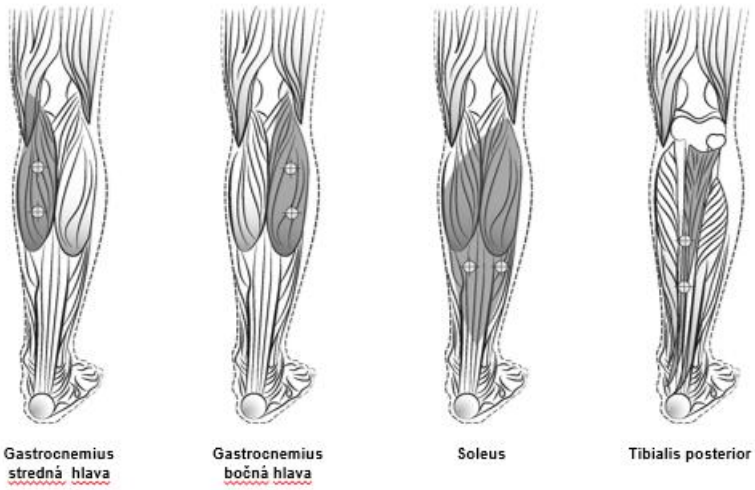
Fokálna spasticita dolnej končatiny u pediatrických pacientov

Odporúčaná ihla: Sterilná ihla vhodnej veľkosti. Dĺžka ihly sa má určiť na základe umiestnenia a hĺbky svalu.

Pokyny na podanie: Odporúča sa lokalizácia postihnutých svalov pomocou techník, ako je elektromyografické (EMG) vedenie ihly, nervová stimulácia alebo

ultrazvuk. Pred injekčným podaním sa môže použiť lokálna anestézia alebo lokálna anestézia v kombinácii s minimálnou alebo miernou sedáciou podľa skúseností v danom mieste. Bezpečnosť a účinnosť BOTOXU pri liečbe spasticity u detí, sa pri celkovej anestézii alebo hlbokej sedácii/analgézii nehodnotila.

Nasledujúca schéma zobrazuje miesta vpichu pri spasticite dolných končatín u detí:



Odporúčaná dávka:

Odporúčaná dávka na liečbu spasticity dolných končatín u detí sú 4 jednotky/kg až 8 jednotiek/kg telesnej hmotnosti rozdelených medzi postihnuté svaly.

Dávkovanie BOTOXU pri spasticite dolných končatín u detí v závislosti od typu svalu:

Injektované svaly	**BOTOX 4 jednotky/kg* (maximálny počet jednotiek na sval)**	**BOTOX 8 jednotiek/kg** (maximálny počet jednotiek na sval)**	**Počet injekčných miest**
Povinné členkové svaly *Gastrocnemius* stredná hlava	1 jednotka/kg (37,5 jednotiek)	2 jednotky/kg (75 jednotiek)	2
Gastrocnemius bočná hlava	1 jednotka/kg (37,5 jednotiek)	2 jednotky/kg (75 jednotiek)	2
Soleus	1 jednotka/kg (37,5 jednotiek)	2 jednotky/kg (75 jednotiek)	2
Tibialis posterior	1 jednotka/kg (37,5 jednotiek)	2 jednotky/kg (75 jednotiek)	2

* nepresiahla sa celková dávka 150 jednotiek
** nepresiahla sa celková dávka 300 jednotiek

Maximálna celková dávka:

Celková dávka BOTOXU podaná počas jedného ošetrenia dolnej končatiny nemá presiahnuť 8 jednotiek/kg telesnej hmotnosti alebo

300 jednotiek, podľa toho, ktorá hodnota je nižšia. Ak to ošetrujúci lekár uzná za vhodné, má sa u pacienta zvážiť opakované podanie injekcie, keď sa zníži klinický účinok predchádzajúcej injekcie, nie však skôr ako 12 týždňov od predchádzajúcej injekcie. Pri liečbe oboch dolných končatín nemá celková dávka prekročiť 10 jednotiek/kg telesnej hmotnosti alebo 340 jednotiek, podľa toho, ktorá hodnota je nižšia, v 12- týždennom intervale.

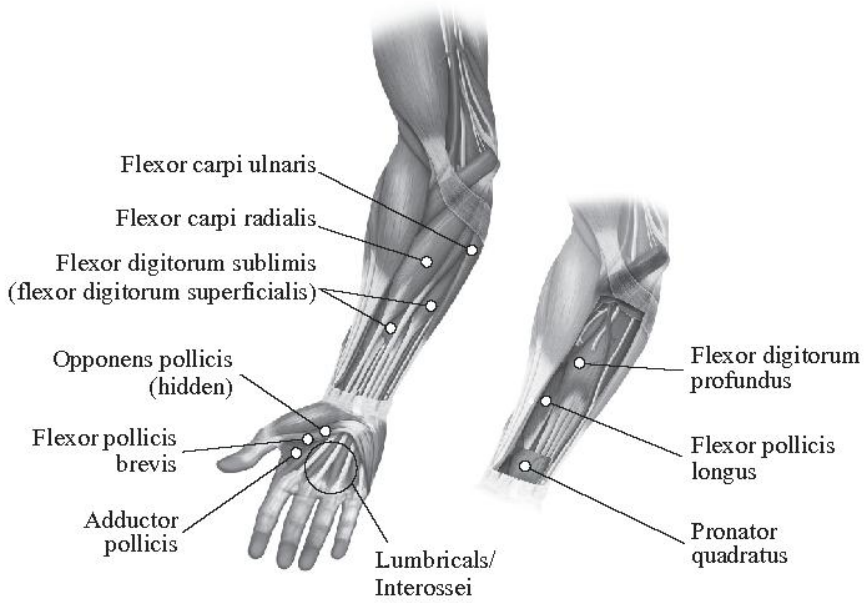
Doplňujúce informácie: Liečba BOTOXOM nie je určená ako náhrada štandardných režimov rehabilitačnej starostlivosti. Klinické zlepšenie vo všeobecnosti nastáva počas prvých dvoch týždňov po ošetrení. Ak sa predchádzajúci klinický účinok zníži, ošetrenie je potrebné zopakovať, ale nie častejšie ako každé tri mesiace.

Fokálna spasticita hornej končatiny vyvolaná cievnou mozgovou príhodou u dospelých

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

Pokyny na podanie: Na lokalizáciu postihnutých svalov môže byť vhodné použiť elektromyografickú kontrolu alebo techniku nervovej stimulácie alebo ultrazvuk. Aplikácia injekcií BOTOXU do viacerých miest umožní rovnomerný kontakt s inervačnou oblasťou svalu, čo je zvlášť užitočné u väčších svalov.

Nasledovná schéma znázorňuje miesta vpichov injekcií v prípade spasticity hornej končatiny u dospelých:



Odporúčaná dávka: Odporúčaná dávka na liečbu spasticity hornej končatiny u dospelých je až do 240 jednotiek rozdelených medzi postihnuté svaly, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke. Maximálna dávka počas jednej liečby je 240 jednotiek.

Veľkosť dávky a počet miest vpichov je potrebné individuálne upraviť na základe veľkosti, počtu a umiestnenia postihnutých svalov, miery

spasticity, prítomnosti lokálnej svalovej slabosti a odpovede pacienta na predchádzajúcu liečbu.

Sval	**Odporúčaná dávka; počet miest aplikácie**
Predlaktie	
Pronator quadratus	10 – 50 jednotiek; 1 miesto
Zápästie	
Flexor carpi radialis	15 – 60 jednotiek; 1 – 2 miesta
Flexor carpi ulnaris	10 – 50 jednotiek; 1 – 2 miesta
Prsty/ruka	
Flexor digitorum profundus	15 – 50 jednotiek; 1 – 2 miesta 15 – 50 jednotiek; 1 – 2 miesta
Flexor digitorum sublimis/superficialis	5 – 10 jednotiek; 1 miesto
Musculi lumbricales *	5 – 10 jednotiek; 1 miesto
Musculi interossei *	
Palec	
Adductor pollicis	20 jednotiek; 1 – 2 miesta
Flexor pollicis longus	20 jednotiek; 1 – 2 miesta
Flexor pollicis brevis	5 – 25 jednotiek; 1 miesto
Opponens pollicis	5 – 25 jednotiek; 1 miesto

*Pri aplikácii injekcií do *musculi lumbricales* a/alebo *musculi interossei* je maximálna odporúčaná dávka 50 jednotiek na ruku.

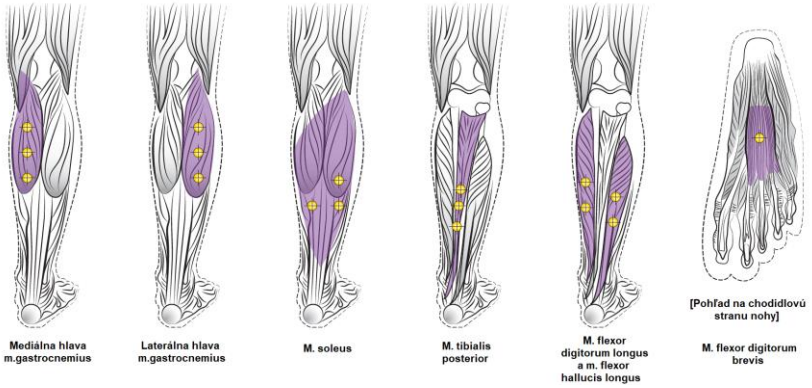
Doplňujúce informácie: V kontrolovaných klinických skúšaniach boli pacienti po jednorazovej liečbe sledovaní počas 12 týždňov. Zlepšenie svalového napätia sa zaznamenalo počas 2 týždňov s tým, že maximálny účinok bol obvykle viditeľný počas 4 – 6 týždňov. V otvorenej pokračovacej štúdii bola väčšine pacientov aplikovaná ďalšia dávka po 12 – 16 týždňoch, teda v čase, kedy sa účinok na svalový tonus znížil. Týmto pacientom sa aplikovali až 4 injekcie s maximálnou celkovou dávkou až 960 jednotiek počas 54 týždňov. Ak to ošetrujúci lekár uzná za vhodné, opakované dávky sa môžu podať, hneď ako sa účinok predchádzajúcej injekcie zníži, nie skôr ako 12 týždňov po predchádzajúcej injekcii. Stupeň a charakter svalovej spasticity v dobe podania opakovanej injekcie môže viesť k zmene dávky BOTOXU. Má sa použiť najnižšia účinná dávka.

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

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

Pokyny na podanie: Na lokalizáciu 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 väčších svalov.

Nasledujúca schéma znázorňuje miesta vpichov pri spasticite dolnej končatiny u dospelých:



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

Dávkovanie BOTOXU pri spasticite dolnej končatiny u dospelých, v závislosti od typu svalu:

Sval	**Odporúčaná dávka Celková dávka; Počet miest**
Gastrocnemius Mediálna hlava Laterálna hlava	 75 jednotiek; 3 miesta 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: Ak to ošetrujúci lekár považuje za vhodné, má sa u pacienta zvážiť opakované podanie injekcie, keď sa klinický účinok predchádzajúcej injekcie zníži, nie však skôr ako 12 týždňov po predchádzajúcej injekcii.

Blefarospazmus/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.

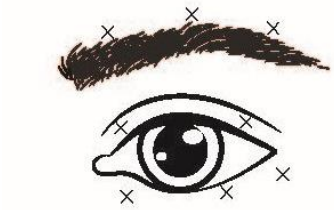
Odporúčaná dávka: Úvodná odporúčaná dávka je 1,25 – 2,5 jednotiek aplikovaných do *m. orbicularis oculi*, mediálne a laterálne na hornom viečku a len laterálne na dolnom viečku. Môže sa aplikovať tiež do oblasti obočia, do *m. orbicularis lateralis* alebo do hornej časti tváre, pokiaľ v tomto mieste spazmy rušia videnie.

Maximálna celková dávka: Úvodná 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: Aby sa predišlo možným komplikáciám spojených s ptózou, sa injekcia nemá aplikovať do blízkosti *m. levator palpebrae superioris*. Aby sa predišlo komplikáciám spojených s diplopiou, je potrebné sa

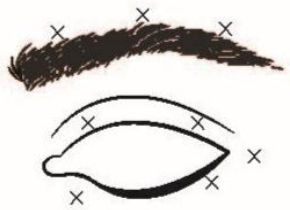
vyhnúť aplikácii do mediálnej časti dolného viečka, čím sa zníži difúzia do *m. inferior obliquus*. Nasledujúce schémy znázorňujú možné miesta aplikácie:

Otvorené oko



Mediálne Laterálne

Zatvorené oko



Mediálne Laterálne

Počiatočný účinok býva viditeľný v priebehu 3 dní, maximum dosahuje za 1 – 2 týždne po aplikácii. Účinnosť každej aplikácie trvá asi 3 mesiace, potom je možné liečbu opakovať.
Pokiaľ je odpoveď na úvodnú liečbu nedostatočná, môže byť pri opakovanom sedení zvýšená dávka až na dvojnásobok. Avšak, zvyšovanie dávky nad 5 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 vhodnej veľkosti (obvykle 25 – 30 G/0,50 – 0,30 mm).

Pokyny na podanie: Liečba cervikálnej dystónie v klinických skúšaniach väčšinou predstavovala injekčnú aplikáciu 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 môžu vyžadovať liečbu.

Pri výbere vhodnej dávky je potrebné zohľadniť objem svalovej hmoty a stupeň hypertrofie alebo atrofie. Vzorce svalovej aktivácie pri cervikálnej dystónii sa môžu samovoľne meniť bez zmien v klinických prejavoch dystónie.

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

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

V počiatočných kontrolovaných klinických skúšaniach, sa dávky rekonštituovaného BOTOXU, na stanovenie bezpečnosti a účinnosti pri cervikálnej dystónii 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). Počiatočné dávkovanie u nových pacientov, rovnako ako pri každej inej liečbe, sa má začať s najnižšou účinnou dávkou. Do jedného miesta sa nemá

podať viac ako 50 jednotiek. Do *m. sternocleidomastoideus* sa nemá podať viac ako 100 jednotiek. Aby sa znížilo riziko dysfágie sa injekcia nesmie aplikovať do *m. sternocleidomastoideus* obojstranne.

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

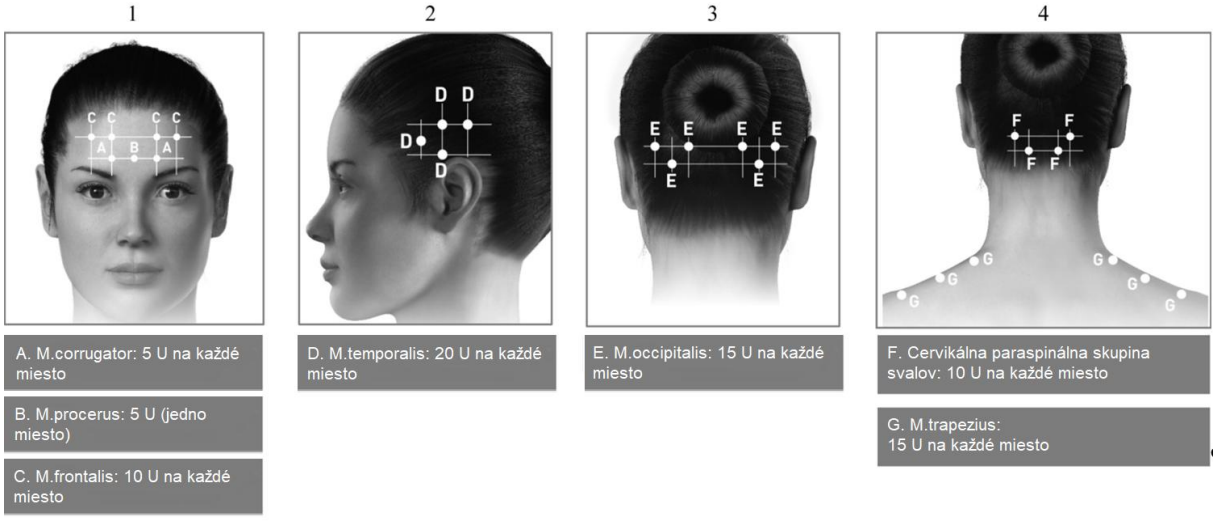
Doplňujúce informácie: Klinické zlepšenie vo všeobecnosti nastáva počas prvých dvoch týždňov po aplikácii. Maximálny klinický prínos sa väčšinou dosiahne za 6 týždňov po podaní. V klinických skúšaniach bola značná variabilita v dĺžke účinku (od 2 do 33 týždňov) s typickou dobou účinnosti približne 12 týždňov.

Prevencia chronickej migrény

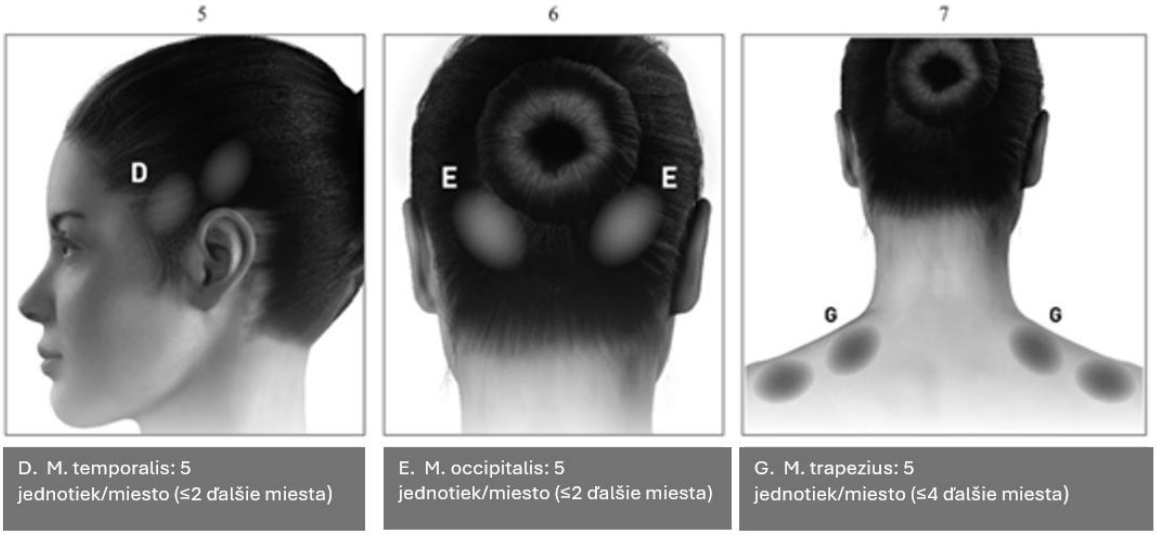
Odporúčaná ihla: Sterilná ihla veľkosti 30 G, odporúčaná dĺžka 12- 15 mm.

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. Ak je prevládajúca oblasť bolesti, potom je možné podať 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 ďalšie voliteľné injekcie:



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

Dávkovanie BOTOXU pri prevencii chronickej migrény v závislosti od typu svalu:

	Odporúčaná dávka
Oblasť hlavy a krku	**Celková dávka (počet. injekčných miest*)**
m. corrugator **	10 jednotiek (2 miesta)
m. procerus	5 jednotiek (1 miesto)
*m. frontalis***	20 jednotiek (4 miesta)
*m. temporalis***	40 jednotiek (8 miest) až 50 jednotiek (10 miest)
*m. occipitalis***	30 jednotiek (6 miest) až 40 jednotiek (8 miest)
Cervikálna paraspinálna skupina svalov **	20 jednotiek (4 miesta)
*m. trapezius***	30 jednotiek (6 miest) až 50 jednotiek (10 miest)
Interval celkovej dávky:	**155 až 195 jednotiek 31 až 39 injekčných miest**

* 1 i.m. injekčné miesto = 0,1 ml = 5 jednotiek BOTOXU
** Dávka rozdelená bilaterálne

Doplňujúce informácie: Odporúčaný režim opakovanej liečby 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 ošetrením prerušili antiagregačnú liečbu. U pacientov s antikoagulačnou liečbou sa musia zaviesť potrebné opatrenia, aby sa znížilo riziko krvácania.

Liečbu porúch močového mechúra s použitím BOTOXU má vykonať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou tohto ochorenia (t.j. urológ, urogynekológ).

Hyperaktívny močový mechúr:

Odporúčaná ihla:

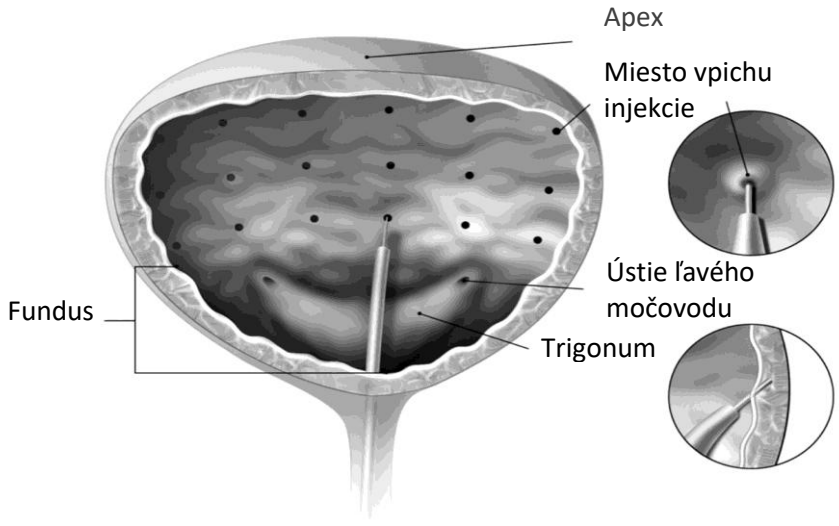
Môže sa použiť flexibilný alebo rigídny cystoskop. Pred začatím podania je potrebné do injekčnej ihly natiahnuť približne 1 ml rekonštituovaného BOTOXU (podľa dĺžky ihly), aby sa odstránil všetok vzduch.

Pokyny na podanie:

Pred injekčným podaním možno podľa skúseností v danom mieste 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 odsať a vypláchnuť sterilným roztokom chloridu sodného.

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

Ihla sa má zaviesť približne 2 mm do detruzoru a 20 injekcií, každá s objemom 0,5 ml (celkový objem 10 ml) sa aplikujú približne vo vzdialenosti 1 cm od seba (pozri nákres nižšie). V poslednej injekcii sa aplikuje približne 1 ml sterilného 0,9 % roztoku chloridu sodného na injekciu, aby bola podaná celá dávka. Po podaní injekcií by sa roztok chloridu sodného použitý na vizualizáciu steny močového mechúra nemal odsávať, aby pacienti mohli preukázať svoju schopnosť močiť, pred odchodom z nemocnice. Pacienta je nutné sledovať najmenej 30 minút po injekčnej aplikácii a kým sa sám spontánne nevymočí.



Odporúčaná dávka:

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

Doplňujúce informácie: Klinické zlepšenie nastáva počas 2 týždňov. Opakované podanie injekcií sa má u pacientov zvážiť, keď sa klinický účinok predchádzajúcej liečby zníži (medián trvania v klinických štúdiách fázy 3 bol 166 dní, približne 24 týždňov, na základe žiadosti pacienta o opakovanú liečbu), nie však skôr ako po uplynutí 3 mesiacov od predchádzajúcej injekčnej aplikácie do močového mechúra.

Močová inkontinencia spôsobená neurogénnou hyperaktivitou detruzoru

Odporúčaná ihla: Môže sa použiť flexibilný alebo rigídny cystoskop. Pred injekčným podaním je potrebné do injekčnej ihly natiahnuť približne 1 ml roztoku (podľa dĺžky ihly), aby sa odstránil všetok vzduch.

Pokyny na podanie: Pred injekčným podaním možno podľa skúseností v danom mieste vykonať buď intravezikálnu instiláciu zriedeného anestetika (s obsahom sedatív alebo bez nich), alebo celkovú anestéziu. Ak sa vykoná instilácia anestetík, močový mechúr sa má pred ďalším postupom odsať a vypláchnuť sterilným roztokom chloridu sodného.

Rekonštituovaný BOTOX (200 jednotiek/30 ml) sa aplikuje injekciou do svalu detruzoru mimo oblasť trigona a fundu pomocou flexibilného alebo rigídneho cystoskopu. Močový mechúr má byť instilovaný dostatočným množstvom roztoku chloridu sodného, aby sa dosiahlo zodpovedajúcej vizualizácii pre aplikáciu injekcií, 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 aplikujú približne vo vzdialenosti 1 cm od seba (pozri obrázok vyššie). V poslednej injekcii sa aplikuje približne 1 ml sterilného 0,9 % roztoku chloridu sodného, aby bola podaná celá dávka. Po podaní injekcií sa odsaje roztok chloridu sodného 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. Opakované podanie injekcií sa má u pacientov zvážiť, keď sa klinický účinok predchádzajúcej liečby zníži (medián trvania v klinických štúdiách fázy 3 bol 256- 295 dní (~36- 42 týždňov) pre BOTOX 200 jednotiek) na základe žiadosti pacienta o opakovanú liečbu, nie však skôr ako po uplynutí 3 mesiacov od predchádzajúcej aplikácie injekcií do močového mechúra.

PORUCHY KOŽE A PODKOŽNÉHO TKANIVA

Primárna hyperhidróza axíl

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 rovnomerne 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 injekčnom podaní. Ak sa účinok predchádzajúcej liečby zníži a ak to uzná ošetrujúci lekár za vhodné, môže sa podať ďalšia dávka BOTOXU.

Glabelárne vrásky viditeľné pri maximálnom mračení sa

Odporúčaná ihla: Sterilná ihla veľkosti 30 G.

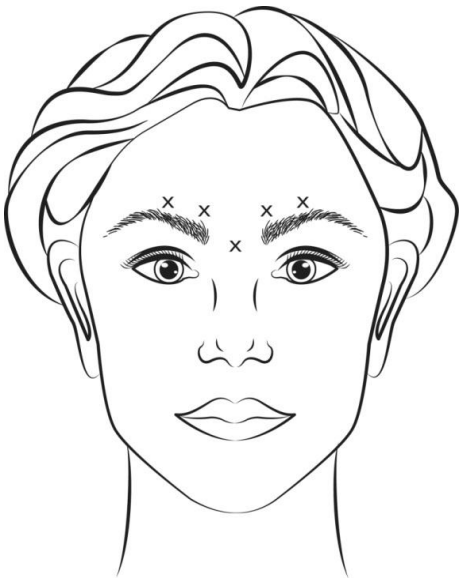
Pokyny na podanie: Pri injekčnom podaní BOTOXU v indikácii dočasného zlepšenia vzhľadu zvislých vrások medzi obočím, známych tiež ako glabelárne vrásky, je potrebná zvýšená opatrnosť, aby nedošlo k aplikácii do krvnej cievy.

Pred podaním injekcie sa má palec alebo ukazovák pevne pritlačiť pod okraj očnice, aby nedošlo k extravazácii pod okrajom očnice. Ihla počas podania má smerovať nahor a do stredu. Aby sa znížilo riziko ptózy nie je možné aplikovať injekcie do oblasti *levator palpebrae superioris*, zvlášť u pacientov s väčšími komplexmi obočia a depresoru (*depressor supercilii*). Injekcie do *m. corrugator* je potrebné aplikovať do centrálnej oblasti tohto svalu, aspoň 1 cm nad oblúkom obočia.

Glabelárne vrásky vznikajú zvýšenou aktivitou *m. corrugator* a *m. orbicularis oculi*. Tieto svaly pohybujú obočím mediálne. *M. procerus* a *m. depresor supercilii* ťahajú obočie nadol. Tým sa vytvára zamračený alebo vráskavý výraz.

Umiestnenie, 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 podať. Po rekonštitúcii sa má BOTOX použiť len na jednorazovú aplikáciu injekcie (injekcií) a len pre jedného pacienta.

Obrázok č. 1:



Odporúčaná dávka: Do každého z 5 injekčných miest sa aplikuje 0,1 ml (4 jednotky): (pozri Obrázok č. 1) 2 injekcie do každého *m. corrugator* a 1 injekcia do *m. procerus,* v celkovej dávke 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 v oblasti očného kútika viditeľné pri maximálnom úsmeve

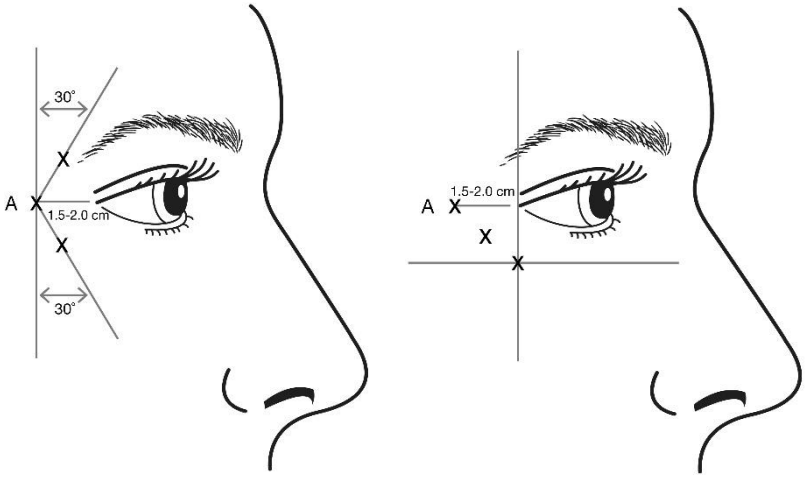
Odporúčaná ihla: Sterilná ihla veľkosti 30 G

Pokyny na podanie: Aby sa znížilo riziko ptózy očného viečka, nesmie sa prekročiť dávka 4 jednotky na jedno injekčné miesto a rovnako sa nesmie prekročiť počet injekčných miest. Okrem toho sa injekcia má viesť temporálne od okraja očnice tak, aby bola zaistená bezpečná vzdialenosť od svalov, ktoré sú zodpovedné za elevéciu 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 od laterálneho očného kútika a temporálne od okraja očnice. Následné miesta aplikácie injekcie budú závisieť od toho, či sú vejárikovité vrásky v oblasti nad a pod laterálnym očným kútikom (Obrázok č. 2) alebo primárne pod laterálnym očným kútikom (Obrázok č. 3).

Pri injekčnej aplikácii u vejárikovitých vrások viditeľných pri širokom úsmeve, je potrebná zvýšená opatrnosť, aby BOTOX nebol aplikovaný do krvnej cievy, pozri časť 4.4.

Obrázok č. 2: Obrázok č. 3:



Odporúčaná dávka: Objem 0,1 ml (4 jednotky) sa injekčne podá do 3 miest na každej strane (celkovo 6 miest podania injekcie) do laterálneho *m. orbicularis oculi* s celkovou dávkou 24 jednotiek v celkovom objeme 0,6 ml (12 jednotiek na každú stranu).

Pri súbežnej liečbe s glabelárnymi vráskami viditeľnými pri maximálnom mračení sa, je dávka 24 jednotiek pre vejárikovité vrásky v oblasti očného kútika, ktoré sú viditeľné pri maximálnom úsmeve a 20 jednotiek pre glabelárne vrásky (pozri inštrukcie pre podávanie u glabelárnych vrások a Obrázok č.1) - celková dávka je 44 jednotiek v celkovom objeme 1,1 ml.

Doplňujúce informácie: Pri hodnotení skúšajúcim, k zlepšeniu závažnosti vejárikovitých vrások okolo očí, viditeľných pri maximálnom úsmeve, došlo počas jedného týždňa po liečbe. Účinnosť bola dokázaná v priemere po dobu 4 mesiacov od aplikácie injekcií.

Intervaly medzi jednotlivými ošetreniami nemajú byť kratšie ako tri mesiace.

Bezpečnosť a účinnosť 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 miest vhodných na podanie injekcie do frontálneho svalu sa má vyhodnotiť celkový vzťah medzi veľkosťou čela pacienta a rozložením aktivity frontálneho svalu.

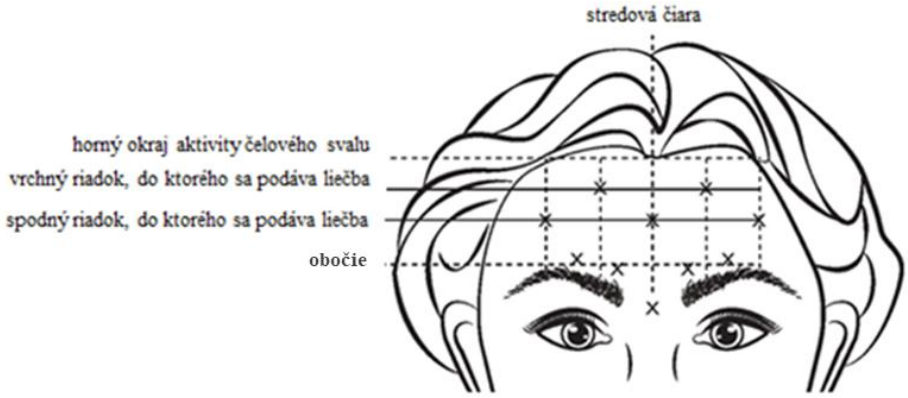
Nasledovné horizontálne riadky, sa majú určiť pomocou miernej palpácie čela v pokoji a pri maximálnom zdvihnutí obočia:

- horný okraj aktivity frontálneho svalu: približne 1 cm nad najvrchnejšou čelovou vráskou;
- spodný riadok, do ktorého sa podáva liečba: v strede medzi 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 od palpovanej temporálnej spojovacej línie (temporálny hrebeň); zopakovať na druhej strane.
- Na hornom riadku, do ktorého sa podáva liečba, medzi laterálnym a mediálnym miestom na spodnom riadku, do ktorého sa podáva liečba; zopakovať na druhej strane.

Obrázok č. 4:



Je potrebná 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 č. 4).

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

Pri súbežnej liečbe s glabelárnymi 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 č. 1) a 24 jednotiek pre vejárikovité vrásky (pozri Odporúčaná dávka pre vejárikovité vrásky a Obrázky č. 2 a č. 3).

Doplňujúce informácie:

Liečebné intervaly nemajú byť kratšie ako 3 mesiace.

Bezpečnosť a účinnosť 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 signifikantného klinického zlepšenia oproti východiskovému stavu jeden mesiac po liečbe, je potrebné vykonať nasledujúce opatrenia:
- 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 oslabené antagonistické svaly, tvorba toxín- neutralizujúcich protilátok;
- prehodnotenie vhodnosti liečby botulotoxínom typu A;
- v prípade neprítomnosti nežiaducich účinkov po prvej liečbe zahájte ďalšiu liečbu podľa nasledujúcich odporúčaní: 1) upravte dávku, vezmite do úvahy zlyhanie predchádzajúcej liečby, 2) použite EMG a 3) zachovajte trojmesačný interval medzi dvoma liečebnými cyklami.

V prípade zlyhania liečby alebo zníženia účinku po opakovanom podaní injekcií sa majú použiť alternatívne liečebné metódy.

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

4.3 Kontraindikácie

BOTOX je kontraindikovaný:
- u pacientov so známou precitlivenosťou 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

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Lekári a pacienti by si mali byť vedomí možného rizika nežiaducich reakcií, aj v prípade, že boli predchádzajúce injekcie dobre tolerované. Opatrnosť je potrebná v prípade každého injekčného podania.

Boli hlásené nežiaduce reakcie 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 hodiny až týždne po podaní injekcií.

Po podaní injekcie liekov obsahujúcich botulotoxín boli hlásené prípady iatrogénneho botulizmu. Pacienti a ošetrovatelia sa majú poučiť, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa vyskytnú

akékoľvek príznaky alebo prejavy súvisiace s účinkami šírenia botulotoxínu alebo ak sa vyskytnú problémy s prehĺtaním, rečou alebo dýchaním (pozri časť 4.9).

Riziko príznakov šírenia toxínu je pravdepodobne najvyššie u pacientov, ktorí majú iné základné ochorenie alebo sprievodné ochorenie, ktoré má 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 u staršieho pacienta sa má voliť s opatrnosťou, obvykle začína na spodnom konci dávkovacieho intervalu.

Pred začatím liečby sa má u každého pacienta zvážiť 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. myasténia 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 pri terapeutických dávkach čo môže vyvolať nadmernú svalovú slabosť a zvýšené riziko výskytu klinicky významných nežiaducich účinkov, vrátane vážnej dysfágie a respiračných porúch. U týchto pacientov je potrebné lieky s obsahom botulotoxínu používať len pod dohľadom špecialistu a len vtedy ak prínos liečby preváži možné riziko. Pacientov s dysfágiou a aspiráciou v anamnéze je potrebné liečiť s extrémnou opatrnosťou.

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

Tak ako pri každej inej liečbe, ktorá umožňuje zvýšenie aktivity po ošetrení, majú pacienti, ktorí pred liečbou viedli sedavý spôsob života, začať ďalšie aktivity postupne.

Pred podaním BOTOXU je nevyhnutné poznať všetky dôležité anatomické vzťahy a zmeny spôsobené predchádzajúcimi operačnými výkonmi a je potrebné vyhnúť sa podaniu injekcií do citlivých anatomických štruktúr.

Po podaní BOTOXU v 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 podaný priamo do slinných žliaz, do oblasti oro- linguálne- faryngeálnej a do pažeráka a žalúdka boli hlásené závažné nežiaduce udalosti vrátane fatálnych následkov. Niektorí z týchto pacientov mali preexistujúcu dysfágiu alebo výraznú slabosť.

Zriedkavo boli hlásené vážne a/alebo okamžité hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaxie, sérovej choroby, žihľavky, opuchu mäkkých tkanív a dyspnoe. Niektoré z týchto reakcií boli hlásené po použití BOTOXU samotného alebo v kombinácii s inými liekmi, ktoré vyvolávajú podobné nežiaduce reakcie. Ak sa objaví takáto reakcia, podávanie musí byť prerušené a je potrebné zahájiť vhodnú liečbu, akou je okamžité podanie adrenalínu. Bol hlásený jeden prípad anafylaktického šoku, kedy pacient zomrel po aplikácii BOTOXU, nesprávne nariedeného s 5 ml 1 % lidokaínu.

Ako pri každom injekčnom podaní, môže dôjsť k poraneniu súvisiacemu so spôsobom podania. Injekčné podanie môže spôsobiť lokálnu infekciu v mieste vpichu, bolesť, zápal, parestéziu, citlivosť, opuch, erytém a/alebo krvácanie/podliatiny. Bolesť a/alebo strach z injekcie môžu vyvolať vazovagálnu odpoveď, napr. synkopu, hypotenziu.

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri použití BOTOXU, ak je v mieste plánovanej injekcie zápal alebo je prítomná výrazná slabosť alebo atrofia v cieľovom svale.
Zvýšená opatrnosť pri použití BOTOXU je tiež potrebná u pacientov s periférnym neuropatickým ochorením (napr. amyotrofickou laterálnou sklerózou alebo motorickou neuropatiou).

Po podaní BOTOXU, boli tiež hlásené nežiaduce udalosti 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 neutralizačných 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, riziko tvorby protilátok sa môže minimalizovať aplikáciou najnižšej dávky podávanej v čo 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 mierne rozdielnych hodnôt účinnosti, daných použitými metódami biologického testovania.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

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 zriedkavo 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).

Spontánne boli hlásené zriedkavé prípady, kedy po aplikácii BOTOXU u detí s detskou mozgovou obrnou došlo k aspiračnej pneumónii vedúcej k úmrtiu, vrátane prípadov, kedy bol BOTOX použitý v neschválenej indikácii (napr. oblasť krku). Je potrebná zvýšená opatrnosť pri použití BOTOXU 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 členku a chodidla spojená s detskou mozgovou obrnou a fokálna spasticita členku, chodidla, zápästia a ruky 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 hornej končatiny (ruky a zápästia) a dolnej končatiny (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. Pri spasticite dolnej končatiny, 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 sa má používať s opatrnosťou na liečbu fokálnej spasticity hornej končatiny (zápästia a ruky) a dolnej končatiny (členku a chodidla) u starších pacientov po cievnej mozgovej príhode s významnou komorbiditou a liečba sa má začať len vtedy, ak prínos liečby preváži možné riziko.

- BOTOX sa má použiť na liečbu spasticity hornej a/alebo dolnej končatiny, ktorá vznikla na podklade cievnej mozgovej príhody len po zvážení lekárom, 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 so sprievodnými ochoreniami, predovšetkým s detskou mozgovou obrnou. Pozri upozornenia v časti 4.4 Pediatrické použitie.

Blefarospazmus

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 mastí, terapeutických mäkkých kontaktných šošoviek alebo uzatvorenie očnej štrbiny prelepením alebo iným spôsobom.

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

Vzhľadom k anticholinergnej aktivite botulotoxínu je potrebná zvýšená opatrnosť pri liečbe pacientov s rizikom výskytu glaukómu s uzavretým uhlom.

Cervikálna dystónia

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

Obmedzenie dávky injikovanej do *m. sternoceidomastoideus* na menej než 100 jednotiek môže znížiť riziko vzniku dysfágie. Bolo hlásené, že u pacientov s menšou svalovou hmotou na krku alebo u pacientov, ktorí dostávajú injekcie bilaterálne do *m. sternoceidomastoideus*, je väčšie riziko dysfágie. Dysfágia je spôsobená šírením toxínu do ezofageálnych svalov. Aplikácia BOTOXU do

levator scapulae môže byť spojená so zvýšeným rizikom výskytu respiračnej infekcie horného traktu a dysfágie.

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

Prevencia chronickej migrény

Bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená pri použití v prevencii chronickej migrény u pacientov s epizodickou migrénou (bolesti hlavy menej ako 15 dní v mesiaci) alebo chronickej tenznej bolesti hlavy.
Bezpečnosť a účinnosť BOTOXU u pacientov s bolesťou hlavy spôsobenou nadmerným užívaním liekov (sekundárna bolesť hlavy) nebola skúmaná.

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 neurogénnou hyperaktivitou detruzoru

V súvislosti so zákrokom sa môže vyskytnúť autonómna dysreflexia. Môže byť potrebná okamžitá lekárska pomoc.

PORUCHY KOŽE A PODKOŽNÉHO TKANIVA

Primárna hyperhidróza axíl

Na vylúčenie možných príčin 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 v oblasti 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 na jednu aplikáciu 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 zaobchádzanie 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 sa BOTOX nepodal do krvnej cievy, ak sa podáva v indikácii dočasného zlepšenia vzhľadu zvislých vrások medzi obočím, ktoré sú viditeľné pri maximálnom mračení sa, vejárikovitých vrások, ktoré sú viditeľné pri maximálnom úsmeve alebo v indikácii dočasného

zlepšenia vzhľadu vrások na čele, ktoré sú viditeľné pri maximálnom zdvihnutí obočia, pozri časť 4.2. Po liečbe môže hroziť riziko výskytu 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 klinických štúdií fázy 3.

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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Teoreticky, môže byť účinok botulotoxínu zosilnený aminoglykozidovými antibiotikami alebo spektinomycínom, alebo inými liekmi, ktoré ovplyvňujú nervovosvalový prenos (napr. nervovosvalové blokátory)

Účinok podania rôznych sérotypov botulotoxínov v rovnakom čase alebo v priebehu niekoľkých mesiacov nie je známy. Podanie ďalšieho botulotoxínu pred odznením účinkov skôr podaného botulotoxínu môže vyvolať nadmernú nervovosvalovú slabosť.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Neboli hlásené žiadne klinicky významné interakcie.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u detí.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití botulotoxínu typu A u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 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 dostatočné údaje o účinkoch používania botulotoxínu typu A na plodnosť u žien vo fertilnom veku. Štúdie na potkaních samcoch a samiciach vykázali zníženú fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyve 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 skúšaniach boli nežiaduce udalosti, považované skúšajúcim za súvisiace s BOTOXOM, hlásené u 35 % pacientov s blefarospazmom, 28 % pacientov s cervikálnou dystóniou, 8 % s detskou spasticitou, 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 skúšaniach týkajúcich sa hyperaktívneho močového mechúra bola incidencia 26 % pri prvej liečbe a 22 % pri druhej liečbe.
V klinických skúšaniach týkajúcich sa neurogénnej hyperaktivity detruzora u dospelých, bola incidencia 32 % pri prvej liečbe a klesla na 18 % pri druhej liečbe. Pri neurogénnej hyperaktivite detruzora bola incidencia pri prvej liečbe u detí 6,2 %.
V klinických skúšaniach zameraných na chronickú migrénu bol výskyt nežiaducich reakcií u 26 % pacientov pri prvej liečbe s poklesom na 11 % pri druhej liečbe.

Vo všeobecnosti sa nežiaduce reakcie vyskytli počas prvých dní po injekcii a boli prechodné, môžu však trvať aj 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.

Rovnako ako u iných injekčných postupov môže byť výkon spojený s miestnou bolesťou, zápalom, parestézou, hypoastéziou, citlivosťou, opuchom/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.

Na základe údajov z kontrolovaných klinických štúdií, je možné očakávať výskyt nežiaducich reakcií po liečbe glabelárnych vrások viditeľných pri maximálnom mračení sa BOTOXOM u 23,5 % (placebo: 19,2 %) pacientov. V prvom liečebnom cykle v pivotných kontrolovaných klinických štúdiách boli nežiaduce účinky hlásené u 7,6 % (24 jednotiek) pacientov po liečbe vejárikovitých vrások v oblasti očného kútika viditeľných pri maximálnom úsmeve, u 6,2 % (44 jednotiek: 24 jednotiek) pacientov po liečbe vejárikovitých vrások v oblasti očného kútika podaných súbežným s 20 jednotkami na liečbu glabelárnych vrások a u 4,5 % pacientov v skupine s placebom.

Nežiaduce udalosti, považované skúšajúcim 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 glabelárneho komplexu) a u 14,3 % pacientov liečených 64 jednotkami (20 jednotiek do čelového, 20 jednotiek do glabelárneho komplexu a 24 jednotiek do oblastí laterálnych línií 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.

Blefaroptóza, ktorá vznikla v dôsledku kozmetického použitia u glabelárnych vrások a ktorá môže súvisieť s injekčnou technikou, súvisí s farmakologickým účinkom BOTOXU.

Nežiaduce reakcie sú klasifikované do nasledujúcich kategórií podľa frekvencie ich výskytu: veľmi časté (≥1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Zoznamy nežiaducich reakcií uvedených nižšie sa líšia v závislosti od časti tela, kam sa injekcia BOTOXU aplikuje.

NEUROLOGICKÉ PORUCHY:

Fokálna spasticita dolnej končatiny u pediatrických pacientov

Triedy orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduce účinky**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Svalová slabosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Podvrtnutie väzov, oder kože
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Porucha chôdze, bolesť v mieste vpichu

Fokálna spasticita hornej končatiny vyvolaná cievnou mozgovou príhodou u dospelých

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduce účinky**
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť končatiny, svalová slabosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava, periférny edém

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

Fokálna spasticita dolnej končatiny na podklade cievnej mozgovej príhody u dospelých

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.

Blefarospazmus/hemifaciálny spazmus a pridružená dystónia

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, lagoftalmus, suché oko, fotofóbia, podráždenie oka a zvýšená tvorba sĺz
	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, 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, hypestézia, 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

Prevencia chronickej migrény

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, migréna, vrátane zhoršenia migrény, 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, myalgia, svalová stuhnutosť, svalová slabosť, bolesť svalov, muskuloskeletálna bolesť, svalové kŕče, svalové napätie
	Menej časté	Bolesť čeľuste
	Neznáme	Mefisto efekt (pozdĺžne zdvihnutie obočia)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesť v mieste podania injekcie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Dysfágia

Ukončenie liečby z dôvodu nežiadúcich účinkov v klinickom skúšaní fázy 3 bolo u 3,8 % pacientov, ktorí dostávali BOTOX oproti 1,2 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

PORUCHY MOČOVÉHO MECHÚRA:

Hyperaktívny močový mechúr u dospelých

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcia 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

Nežiaduce reakcie súvisiace s postupom, ktoré sa vyskytovali s častou frekvenciou boli 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 1 242 pacientov 41,4 % (N = 514) pacientov vo veku ≥ 65 rokov a 14,7 % (N = 182) vo veku ≥ 75 rokov. V týchto štúdiách sa nepozoroval 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 obidvoch skupinách – v skupine s BOTOXOM i v skupine s placebom.

Pri opakovanom podaní sa nepozorovala žiadna zmena v celkovom bezpečnostnom profile.

Hyperaktívny močový mechúr u pediatrických pacientov

Triedy orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduce účinky**
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcia močových ciest
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Dysúria*, bolesť uretry*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha, bolesť dolnej časti brucha

* nežiaduca reakcia súvisiaca s postupom

V jednej dvojito zaslepenej, randomizovanej, multicentrickej klinickej štúdii s paralelnými skupinami u 55 pacientov vo veku 12 až 17 rokov boli nežiaduce reakcie vo všeobecnosti porovnateľné so známym bezpečnostným profilom u hyperaktívneho močového mechúra u dospelých, avšak v tejto malej pediatrickej štúdii týkajúcej sa hyperaktívneho močového mechúra, boli pozorované aj udalosti ako bolesť uretry a bolesť brucha.

Pozri časti 4.2 a 5.1.

Močová inkontinencia spôsobená neurogénnou hyperaktivitou detruzoru u dospelých

Triedy orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduce účinky**
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcia močových ciest[a,b], bakteriúria[b]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Reziduálny objem moču**[b,]
Psychické poruchy	Časté	Nespavosť[a]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Zápcha[a]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Svalová slabosť [a], svalový spazmus[a]
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Retencia moču [a,b]
	Časté	Hematúria *[a,b], dyzúria *[a,b], 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], pád [a]

* nežiaduca reakcia súvisiaca s postupom
** zvýšený postmikčný reziduálny objem moču (PVR), ktorý nevyžaduje katetrizáciu
a) nežiaduce reakcie, ktoré sa objavili vo fáze 2 a v pivotných klinických skúšaniach fázy 3
b) nežiaduce reakcie, ktoré sa objavili v postregistračnej štúdii BOTOXU 100 jednotiek u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ktorí v čase zaradenia do štúdie neboli katetrizovaní

V klinických skúšaniach boli hlásené infekcie močového traktu, a to u 49,2 % pacientov liečených 200 jednotkami BOTOXU a u 35,7 % pacientov dostávajúcich placebo (v skupine pacientov so sklerózou multiplex u 53 % pacientov liečených 200 jednotkami BOTOXU, oproti 29,3 % dostávajúcich placebo, v skupine s poranením miechy u 45,4 % pacientov liečených 200 jednotkami

BOTOXU oproti 41,7 % dostávajúcich placebo). Retencia moču bola hlásená u 17,2 % pacientov liečených 200 jednotkami BOTOXU a u 2,9 % pacientov dostávajúcich placebo (v skupine pacientov so sklerózou multiplex u 28,8 % pacientov liečených 200 jednotkami BOTOXU oproti 4,5 % dostávajúcich placebo, v skupine s poranením miechy u 5,4 % pacientov liečených 200 jednotkami BOTOXU oproti 1,4 % dostávajúcich placebo).

Pri opakovanom podaní sa nepozorovala žiadna zmena v type nežiaducich reakcií.

Nepozorovala sa zmena v ročnom počte relapsov u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ktorí boli zaradení do pivotných štúdií (BOTOX = 0,23; placebo = 0,20) ani v postregistračnej štúdii 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 vo východiskovom 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 BOTOXU 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 BOTOXOM 100 jednotiek v porovnaní s 2,6 % pacientov dostávajúcich placebo (pozri časť 5.1).

Neurogénna hyperaktivita detruzora u detí

Triedy orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduce účinky**
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Bakteriúria
	Časté	Infekcia močových ciest, leukocytúria
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Hematúria, bolesť močového mechúra*

* nežiaduca reakcia súvisiaca s postupom

Pri opakovanom podaní sa nepozorovala žiadna zmena v type nežiaducich reakcií.

Pozri časti 4.2 a 5.1.

PORUCHY KOŽE A PODKOŽNÉHO TKANIVA:

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, alopécia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť v končatinách
	Menej časté	Svalová slabosť, myalgia a artropatia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Bolesť v mieste vpichu
	Časté	Bolesť, opuch v mieste vpichu, hemorágia v mieste vpichu, hypersenzitivita a podráždenie v mieste vpichu, asténia, reakcie v mieste vpichu

Pri liečbe primárnej hyperhidrózy axíl bolo do jedného mesiaca po podaní 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.

Zriedkavo 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 štúdii bezpečnosti BOTOXU (50 jednotiek na axilu) u detí a dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov (N = 144) sa u viac ako jedného pacienta (v oboch prípadoch u 2 pacientov) objavili bolesť v mieste vpichu a hyperhidróza (potenie mimo axily).

Kozmetické použitie – glabelárne vrásky

V dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa po podaní BOTOXU 20 jednotiek u glabelárnych vrások samostatne 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	Suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Erytém, napätie kože
	Menej časté	Opuch (tváre, očného viečka, periorbitálne opuchy), fotosenzitivita, svrbenie, suchá koža
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Lokalizovaná svalová slabosť
	Menej časté	Zášklby svalov, Mefisto efekt (pozdĺžne zdvihnutie obočia)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesť tváre, opuch v mieste vpichu, ekchymóza, bolesť v mieste vpichu, podráždenie v mieste vpichu
	Menej časté	Príznaky podobné chrípke, 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 v oblasti očného kútika spolu s glabelárnymi vráskami alebo bez nich

V dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa po podaní injekcie BOTOXU u vrások v oblasti očného kútika 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 vpichu*
	Menej časté	Krvácanie v mieste vpichu*
	Menej časté	Bolesť v mieste vpichu*
	Menej časté	Parestézia v mieste vpichu*

*nežiaduce reakcie súvisiace s postupom

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 oblasti očného kútika 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, ptóza obočia[2]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Mefisto efekt (pozdĺžne zdvihnutie obočia)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Podliatiny v mieste vpichu*
	Časté	Hematóm v mieste vpichu*
	Menej časté	Bolesť v mieste vpichu*

[1]medián času do výskytu ptózy viečka bol 9 dní po liečbe
[2]medián času do výskytu ptózy obočia bol 5 dní po liečbe
*nežiaduce reakcie súvisiace s postupom

Kozmetické použitie – vejárikovité vrásky v oblasti očného kútika a glabelárne vrásky

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách po injekcii prípravku BOTOX 44 jednotiek (súbežná 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 vpichu*
	Menej časté	Krvácanie v mieste vpichu*, bolesť v mieste vpichu*

*nežiaduce reakcie súvisiace s postupom

Pri opakovanom podaní nebola pozorovaná žiadna zmena v celkovom bezpečnostnom profile.

Ďalšie informácie

Nasledujúci zoznam obsahuje nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené 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, myasténia gravis, periférna neuropatia, parestézia, radikulopatia, kŕče, synkopa, tvárová obrna
Poruchy oka	Glaukóm s uzavretým uhlom (pri liečbe blefarospasmu), ptóza očného viečka, lagoftalmus, strabizmus, rozmazané videnie, poruchy zraku, suché oko (spojené s periokulárnymi injekciami), 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 zášklby/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 je relatívny pojem a závisí od dávky, miesta vpichu a vlastnostiach základného tkaniva. Nebol hlásený žiadny prípad systémovej toxicity, ktorý by bol vyvolaný injekčným podaním BOTOXU. Zvýšené dávky môžu spôsobiť lokálnu alebo vzdialenú celkovú a silnú neuromuskulárnu paralýzu.

Nebol hlásený žiadny prípad požitia BOTOXU.

Bezprostredne po injekcii nie sú viditeľné známky predávkovania. Pokiaľ dôjde k náhodnej injekcii, požitiu lieku alebo podozreniu na predávkovanie alebo šírenie toxínu, je nutné u pacienta niekoľko týždňov sledovať prejavy a príznaky celkovej slabosti v miestach vzdialených od miesta vpichu, čo môže zahŕňať ptózu, diplopiu, dysfágiu, dysartriu, celkovú slabosť alebo respiračné zlyhanie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť ďalšie lekárske vyšetrenie a okamžite začať vhodnú medikamentóznu liečbu, ktorá môže zahŕňať aj 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 doplnok k 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 zakončeniach cholinergných nervov štiepením SNAP- 25, proteínov nevyhnutných k úspešnému spojeniu a uvoľneniu acetylcholínu z vezikúl v nervových zakončeniach.

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 endocytózou.

Nakoniec sa toxín uvoľňuje do cytozolu. Tento neskorší proces je uskutočnený postupnou inhibíciou uvoľňovania acetylcholínu, klinické príznaky sa prejavujú v priebehu 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 senzitívnom 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 jednotiek (cieľom sú ekrinné potné žľazy), trval účinok priemerne 7,5 mesiaca po podaní prvej injekcie. U 27,5 % pacientov však 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 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 hornej končatiny u pediatrických pacientov

Účinnosť a bezpečnosť BOTOXU pri liečbe spasticity horných končatín u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov sa hodnotila v randomizovanej multicentrickej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii bolo randomizovaných 235 pediatrických pacientov (77 BOTOX 6 jednotiek/kg, 78 BOTOX 3 jednotky/kg a 80 placebo) so spasticitou horných končatín z dôvodu detskej mozgovej obrny (87 %) alebo mozgovej príhody (13 %) a východiskovým skóre MAS lakťa alebo zápästia najmenej 2. Celková dávka 3 jednotky/kg (maximálne 100 jednotiek) alebo 6 jednotiek/kg (maximálne 200 jednotiek) alebo placebo sa injikovali intramuskulárne a rozdelili sa medzi svaly lakťa alebo zápästia a prstov. Všetci pacienti podstupovali štandardizovanú pracovnú terapiu. K správnej lokalizácii svalov pre podanie injekcie bolo potrebné použitie elektromyografického vedenia, nervovej stimulácie alebo ultrazvukových techník. Primárnym koncovým ukazovateľom bol priemer zmeny od základnej hodnoty skóre MAS hlavnej svalovej skupiny (lakte alebo zápästia) v 4. a 6. týždni a kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bol priemer klinického celkového dojmu z celkovej zmeny lekárom (CGI) v 4. a 6. týždni. Škála dosiahnutia cieľa (GAS) od lekára pre aktívne a pasívne ciele bola vyhodnotená ako sekundárny cieľ v 8. a 12. týždni. Pacienti boli sledovaní 12 týždňov.

Vhodní pacienti mohli vstúpiť do otvorenej predĺženej štúdie, v ktorej podstúpili až päť ošetrení v dávkach do 10 jednotiek/kg (maximálne 340 jednotiek), keď sa súbežne liečila aj dolná končatinu v kombinácii s hornou končatinou.

Štatisticky významné zlepšenia v porovnaní s placebom sa preukázali u pacientov liečených BOTOXOM 3 a 6 jednotiek/kg pre primárny koncový ukazovateľ a vo všetkých časových bodoch do 12. týždňa. Zlepšenie skóre MAS bolo podobné v obidvoch skupinách liečených BOTOXOM.
V žiadnom bode však nebol rozdiel oproti placebu ≥ 1 bod na MAS. Pozri tabuľku nižšie. Účinok liečby analýzou respondenta sa pohyboval od približne 10- 20 %.

Primárne a sekundárne koncové ukazovatele účinnosti (mITT populácia)

	BOTOX 3 jednotky/kg (N = 78)	**BOTOX 6 jednotiek/kg (N = 77)**	**Placebo (N = 79)**
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v skupine hlavných svalov (lakeť alebo zápästie) na MAS [a]			
Priemer v 4. a 6. týždni	- 1,92*	- 1,87*	- 1,21
Priemerné skóre CGI[b]			
Priemer v 4. a 6. týždni	1,88	1,87	1,66
Priemerné GAS skóre [c]			
Pasívne ciele v týždni 8	0,23	0,30	0,06
Pasívne ciele v týždni 12	0,31	0,71*	0,11
Aktívne ciele v týždni 8	0,12	0,11	0,21
Aktívne ciele v týždni 12	0,26	0,49	0,52
Priemerná zmena oproti základnej hodnote skóre FPS[d]	**N = 11**	**N = 11**	**N = 18**
Týždeň 4	- 4,91	- 3,17	- 3,55
Týždeň 6	- 3,12	- 2,53	- 3,27

***** Štatisticky významne odlišné od placeba ($p < 0,05$)
[a] MAS je 6- bodová stupnica (0 [žiadne zvýšenie svalového tonusu], 1, 1 +, 2, 3 a 4 [končatina rigidná vo flexii alebo extenzii]), ktorá meria silu potrebnú na pohyb končatiny okolo kĺbu, pričom zníženie skóre predstavuje zlepšenie spasticity.
[b] CGI hodnotila odpoveď na liečbu z hľadiska toho, ako sa pacientovi darilo v jeho živote, pomocou 9- bodovej stupnice (- 4 = veľmi výrazné zhoršenie až + 4 = veľmi výrazné zlepšenie).
[c] GAS je 6- bodová stupnica (- 3 [horší ako začiatok], - 2 [rovný začiatku], - 1 [menej ako sa očakávalo], 0 [očakávaný cieľ], + 1 [trochu viac ako sa očakávalo], + 2 [oveľa viac, ako sa očakávalo]).
[d] Bolesť sa hodnotila u účastníkov vo veku 4 rokov a starších, ktorí mali na začiatku liečby skóre bolesti > 0 pomocou FPS (Faces Pain Scale: 0 = žiadna bolesť do 10 = veľmi veľká bolesť).
mITT = modifikovaná populácia so zámerom liečiť; zahŕňal všetkých randomizovaných jedincov s platným východiskovým skóre na stupnici MAS pre hlavnú svalovú skupinu a najmenej jedno následné meranie v 2., 4. alebo 6. týždni na stupnici MAS pre hlavné svalové skupiny a CGI hodnotené lekárom. Modifikovaná populácia so zámerom liečiť bola analyzovaná na základe randomizácie bez ohľadu na skutočne absolvovanú liečbu.

Fokálna spasticita dolnej končatiny u pediatrických pacientov

Účinnosť a bezpečnosť BOTOXU pri liečbe spasticity dolných končatín u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov sa hodnotila v randomizovanej multicentrickej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii bolo randomizovaných 384 pediatrických pacientov (128 BOTOX 8 jednotiek/kg, 126 BOTOX 4 jednotky/kg a 130 placebo) so spasticitou dolných končatín na podklade detskej mozgovej obrny a skóre členku najmenej 2. Celková dávka 4 jednotky/kg (maximálne 150 jednotiek) alebo 8 jednotiek/kg (maximálne 300 jednotiek) alebo placebo boli podané intramuskulárne a rozdelené medzi *gastrocnemiu*s, *soleus* a *tibialis posterior*. Všetci pacienti dostávali štandardizovanú fyzioterapiu. Na pomoc pri správnej lokalizácii svalov pre podanie injekcie bolo potrebné použitie elektromyografického vedenia, nervovej stimulácie alebo ultrazvukových techník. Primárnym koncovým ukazovateľom bol priemer zmeny oproti východiskovej hodnote skóre MAS členku v 4. týždni a 6. týždni a kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bol priemer CGI v 4. a 6. týždni. GAS hodnotené lekárom pre aktívne a pasívne funkčné ciele bol sekundárnym koncovým ukazovateľom v 8. a 12. týždni. Chôdza sa hodnotila pomocou Edinburgh Visual Gait (EVG) skóre v 8. a 12. týždni u podskupiny pacientov. Pacienti boli sledovaní počas 12 týždňov.

Vhodní pacienti mohli vstúpiť do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej dostávali až päť liečebných postupov v dávkach do 10 jednotiek/kg (maximálne 340 jednotiek), ak sa liečila viac ako jedna končatina.

Štatisticky významné zlepšenia v porovnaní s placebom sa preukázali u pacientov liečených BOTOXOM 4 a 8 jednotiek/kg pre primárny koncový ukazovateľ a najviac v časových bodoch do 12. týždňa. Zlepšenie skóre MAS bolo podobné v obidvoch skupinách liečených BOTOX. V žiadnom bode však nebol rozdiel oproti placebu ≥ 1 bod na MAS. Pozri tabuľku nižšie. Účinok liečby analýzou respondenta bol menej ako 15 % vo všetkých časových bodoch.

Primárne a sekundárne koncové ukazovatele účinnosti (mITT populácia)

	BOTOX 4 jednotky/kg (N = 125)	**BOTOX 8 jednotiek/kg (N = 127)**	**Placebo (N = 129)**
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v plantárnych flexoroch na MAS [a]			
Priemer v 4. a 6. týždni	- 1,01*	- 1,06*	- 0,80
Priemerné skóre CGI[b]			
Priemer v 4. a 6. týždni	1,49	1,65*	1,36
Priemerné GAS skóre [c]			
Pasívne ciele v týždni 8	0,18*	0,19*	- 0,26
Pasívne ciele v týždni 12	0,27	0,40*	0,00
Aktívne ciele v týždni 8	- 0,03*	0,10*	- 0,31
Aktívne ciele v týždni 12	0,09	0,37*	- 0,12
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote skóre EVG			
Týždeň 8	- 2,11	- 3,12*	- 0,86
Týždeň 12	- 2,07	- 2,57	- 1,68

* Štatisticky významne odlišné od placeba ($p < 0,05$)
[a] MAS je 6- bodová stupnica (0 [žiadne zvýšenie svalového tonusu], 1, 1 +, 2, 3 a 4 [končatina rigidná vo flexii alebo extenzii]), ktorá meria silu potrebnú na pohyb končatiny okolo kĺbu, pričom zníženie skóre predstavujúcim zlepšenie spasticity.
[b] CGI hodnotila odpoveď na liečbu z hľadiska toho, ako sa pacientovi darilo v jeho živote, pomocou 9- bodovej škály (- 4 = veľmi výrazné zhoršenie až +4 = veľmi výrazné zlepšenie).
[c] GAS je 6- bodová stupnica (- 3 [horší ako začiatok], - 2 [rovný začiatku], - 1 [menej ako sa očakávalo], 0 [očakávaný cieľ], + 1 [trochu viac ako sa očakávalo], + 2 [oveľa viac, ako sa očakávalo]).
[d] EVG je 11- bodová stupnica, ktorá hodnotí chôdzu na základe postoja nôh (5 položiek), postoja kolien (2 položky), švihu chodidiel (2 položky) a švihu kolien (2 položky) pomocou trojbodovej ordinálnej stupnice (0 [normálna], 1 [flexia 1 alebo extenzia 1] a 2 [flexia 2 alebo extenzia 2] pre každú položku).
mITT = modifikovaná populácia so zámerom liečiť, zahŕňa všetkých randomizovaných jedincov, ktorí mali platné východiskové skóre hodnotenia členka pri extenzii kolena na stupnici MAS a ≥ 1 následné meranie v 2, 4 alebo 6 týždni na stupnici MAS a GCI hodnotené lekárom. Modifikovaná populácia so zámerom liečiť bola analyzovaná na základe randomizácie bez ohľadu na skutočne absolvovanú liečbu.

U pediatrických pacientov so spasticitou dolných končatín s analyzovanými vzorkami z jednej štúdie fázy 3 a z otvorenej predĺženej štúdie sa vytvorili neutralizujúce protilátky u 2 z 264 pacientov (0,8 %) liečených BOTOXOM až 5 liečebných cyklov. U oboch pacientov sa po následnej liečbe BOTOXOM naďalej prejavoval klinický prínos.

Fokálna spasticita hornej končatiny vyvolaná cievnou mozgovou príhodou u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť BOTOXU na liečbu spasticity hornej končatiny u dospelých sa hodnotila v randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii.

V tejto štúdii bolo randomizovaných 126 dospelých pacientov (64 dostávalo BOTOX a 62 placebo) so spasticitou hornej končatiny (skóre na Ashworthovej stupnici najmenej 3 pre tonus flexora zápästia a najmenej 2 pre tonus flexora prstov), ktorí boli najmenej 6 mesiacov po cievnej mozgovej príhode. BOTOX (celková dávka 200 jednotiek až 240 jednotiek) alebo placebo boli aplikované intramuskulárnou injekciou do *flexor digitorum profundus*, *flexor digitorum sublimis*, *flexor carpi radialis*, *flexor carpi ulnaris* a v prípade potreby do *adductor pollicis* a *flexor pollicis longus*. Na správnu lokalizáciu svalu na aplikáciu injekcie bolo odporúčané použitie EMG/nervového stimulátora. Pacienti boli sledovaní počas 12 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol svalový tonus flexora zápästia v 6. týždni, meraný podľa skóre Ashworthovej stupnice. Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové hodnotenie lekárom (PGA, physician global assesment), svalový tonus flexora prstov a tonus flexora palca v 6. týždni. Výsledky štúdie týkajúce sa primárneho koncového ukazovateľa a kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov sú uvedené v tabuľke nižšie.

Výsledky primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti v 6. týždni

	BOTOX 200 až 240 jednotiek (N = 64)	**Placebo (N = 62)**
Priemerná zmena svalového tonusu flexora zápästia oproti východiskovej hodnote na Ashworthovej stupnici [a]	- 1,7*	- 0,5
Priemerné celkové hodnotenie odpovede lekárom na liečbu[b]	1,8*	0,6
Priemerná zmena svalového tonusu flexora prstov oproti východiskovej hodnote na Ashworthovej stupnici[a]	- 1,3*	- 0,5
Priemerná zmena svalového tonusu flexora palca oproti východiskovej hodnote na Ashworthovej stupnici[a]	- 1,66*	- 0,48

* Signifikantný rozdiel oproti placebu ($p \leq 0,05$)

[a] Ashworthocva stupnica je 5- bodová stupnica (0 [žiadny nárast svalového tonusu], 1, 2, 3 a 4 [stuhnutá končatina pri flexii alebo extenzii]), pomocou ktorej sa meria sila potrebná na pohyb končatiny v kĺbe, pričom znížené skóre predstavuje zlepšenie spasticity.

[b] Celkové hodnotenie lekárom hodnotilo reakciu na liečbu v zmysle toho, ako sa pacient počas liečby cítil, a to na stupnici od - 4 = výrazné zhoršenie do + 4 = výrazné zlepšenie.

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

Účinnosť a bezpečnosť BOTOXU pri liečbe spasticity dolných končatín sa hodnotila v randomizovanej, multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej bolo randomizovaných 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 štúdii sa podalo 300 až 400 jednotiek BOTOXU alebo placeba intramuskulárnou injekciou 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*. Primárnym koncovým ukazovateľom 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 (celkové hodnotenie odpovede lekárom) v 4 a 6. týždni. Štatisticky a klinicky významné rozdiely medzi skupinou s BOTOXOM oproti placebu sa preukázali pri primárnom meraní účinnosti MAS a kľúčovom sekundárnom meraní CGI a sú uvedené v tabuľke nižšie . V prípade primárneho koncového ukazovateľa priemerného 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 placebu, pravdepodobne kvôli malému počtu pacientov.

Primárne a kľúčové sekundárne koncové ukazovatele účinnosti (ITT populácia)

	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 placebu ($p < 0,05$)
ITT-populácia so zámerom liečiť

Ďalšia dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, randomizovaná, multicentrická klinická štúdia fázy 3 sa uskutočnila u dospelých pacientov po cievnej 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 štúdia sa uskutočnila len u japonských pacientov s Modified Ashworth Scale (MAS) ≥ 3, ktorí boli v priemere 6,5 roku od prekonania cievnej mozgovej príhody.

Významné zlepšenie v porovnaní s placebom sa pozorovalo v primárnom koncovom ukazovateli celkovej zmeny od východiskovej hodnoty skóre MAS pre členok do12. týždňa , ktoré sa vypočítalo pomocou plochy pod krivkou (AUC). Významné zlepšenie v porovnaní s placebom sa pozorovalo aj pri priemernej zmene oproti východiskovej hodnote v skóre MAS pre členok pri individuálnych návštevách po ukončení liečby 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 skupine s placebom.

Liečba BOTOXOM bola tiež spojená s významným zlepšením funkčného postihnutia na stupnici celkového klinického dojmu (Clinic Global Impression, CGI) skúšajúceho (sekundárny koncový ukazovateľ, bez úpravy multiplicity) v porovnaní s placebom. 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.

Primárne a kľúčové sekundárne koncové ukazovatele 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.

Prevencia chronickej migrény

BOTOX blokuje uvoľňovanie neurotransmiterov, ktoré súvisia so vznikom bolesti. Predpokladaný mechanizmus prevencie bolestí 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 hodnotení 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 ($p < 0,001$) a klinicky významné zlepšenie ich stavu oproti východiskovému 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 – HIT- 6), bola v porovnaní s placebom rovnako signifikantne zlepšená.

PORUCHY MOČOVÉHO MECHÚRA

Hyperaktívny močový mechúr u dospelých

Dve dvojito zaslepené, placebom kontrolované, randomizované, multicentrické, 24- týždňové klinické štúdie fázy 3 sa uskutočnili u pacientov s hyperaktívnym močovým mechúrom s príznakmi urinárnej inkontinencie, urgencie a frekvencie. Celkovo 1105 pacientov, ktorých príznaky neboli adekvátne liečené anticholinergnou liečbou (neadekvátna odpoveď alebo netolerovateľné nežiaduce reakcie), boli randomizovaní tak, že dostávali buď 100 jednotiek BOTOXU (N = 557) alebo placebo (N = 548).

V oboch štúdiách sa v porovnaní s placebom pozorovalo významné zlepšenie zmeny oproti východiskovej hodnote v dennej frekvencii urinárnych epizód inkontinencie pre BOTOX (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 skupine s BOTOXOM v porovnaní so skupinou s placebom v oboch štúdiách. Významné zlepšenia v porovnaní s placebom sa tiež pozorovali aj v prípade dennej frekvencie močenia, urgencie a epizód noktúria. Objem vyprázdneného moču na jednu mikciu bol tiež významne vyšší. Od 2. týždňa sa pozorovalo významné zlepšenie u všetkých príznakov hyperaktívneho močového mechúra.

Liečba BOTOXOM bola spojená s významným zlepšením oproti skupine s placebom, a to v kvalite života meranej dotazníkom I- QOL (Incontinence Quality of Life) (vrátane vyhýbavého obmedzujúceho správania, psychosociálneho vplyvu a sociálneho strápnenia) a dotazníkom KHQ (King’s Health Questionnaire) (vrátane vplyvu inkontinencie, obmedzenia úloh, sociálneho

obmedzenia, fyzického obmedzenia, osobných vzťahov, emócií, pomeru spánku/energie a závažnosti/zvládnutia opatrení).
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 účinnosti vo východiskovom stave a zmena oproti východiskovému stavu v zhrňujúcich pivotných štúdiách:

	BOTOX 100 jednotiek (N = 557)	**Placebo (N = 548)**	**Hodnota p**
Týždenná frekvencia epizód urinárnej inkontinencie*			
Priemerná východisková hodnota	5,49	5,39	
Priemerná východisková hodnota v 2. týždni	- 2,85	- 1,21	< 0,001
Priemerná východisková hodnota v 6. týždni	- 3,11	- 1,22	< 0,001
Priemerná východisková hodnota v 12. týždni[a]	**- 2,80**	**- 0,95**	**< 0,001**
Pomer s pozitívnou odpoveďou na liečbu použitím Stupnice liečebného prínosu (%)			
2. týždeň	64,4	34,7	< 0,001
6. týždeň	68,1	32,8	< 0,001
12. týždeň [a]	**61,8**	**28,0**	**< 0,001**
Denná frekvencia epizód močenia			
Priemerná východisková hodnota	11,99	11,48	
Priemerná východisková hodnota v 2. týždni	- 1,53	- 0,78	< 0,001
Priemerná východisková hodnota v 6. týždni	- 2,18	- 0,97	< 0,001
Priemerná východisková hodnota v 12. týždni[b]	**- 2,35**	**- 0,87**	**< 0,001**
Denná frekvencia naliehavých epizód			
Priemerná východisková hodnota	8,82	8,31	
Priemerná východisková hodnota v 2. týždni	- 2,89	- 1,35	< 0,001
Priemerná východisková hodnota v 6. týždni	- 3,56	- 1,40	< 0,001
Priemerná východisková hodnota v 12. týždni[b]	**- 3,30**	**- 1,23**	**< 0,001**
Celkové skóre kvality života pri inkontinencii			
Priemerná východisková hodnota	34,1	34,7	
Priemerná východisková hodnota v 12. týždni[b,c]	**+ 22,5**	**+ 6,6**	**< 0,001**
King's Health Questionnaire: obmedzenia úloh			
Priemerná východisková hodnota	65,4	61,2	
Priemerná východisková hodnota v 12 týždni[b,c]	**- 25,4**	**- 3,7**	**< 0,001**
King's Health Questionnaire: sociálne obmedzenia			
Priemerná východisková hodnota	44,8	42,4	
Priemerná východisková hodnota v 12 týždni[b,c]	**- 16,8**	**- 2,5**	**< 0,001**

*Percentuálny podiel pacientov bez inkontinencie v 12. týždni bol 27,1 % v skupine s BOTOXOM a 8,4 % v skupine s placebom. Podiely pacientov, u ktorých sa dosiahlo 75 % a 50 % zníženie počtu epizód inkontinencie v porovnaní s východiskovým stavom boli 46,0 % a 60,5 % v skupine s BOTOXOM v porovnaní so 17,7 % a 31,0 % v skupine s placebom.
[a]Koprimárne koncové ukazovatele.
[b]Sekundárne koncové ukazovatele.
[c]Vopred definovaná minimálne významná zmena od východiskového stavu bola + 10 bodov pre I- QOL a - 5 bodov pre KHQ.

Medián trvania odpovede po liečbe BOTOXOM na základe žiadosti pacienta o opakovanú liečbu, bol 166 dní (približne 24 týždňov). Medián trvania odpovede na základe žiadosti o opakovanú liečbu u pacientov, ktorí pokračovali v otvorenej rozšírenej štúdii a dostávali iba liečbu BOTOXOM 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 fázy 3. Dáta z týchto podskupín slúžili 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 koprimárnych koncových ukazovateľov pre mužov sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Koprimárne koncové ukazovatele 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 Priemerná zmena v 12. týždni	 5,61 - 1,86	 4,33 - 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 štúdii (N = 758 žien, N = 81 mužov). Pri všetkých koncových ukazovateľoch 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), bolo priemerné zníženie výskytu dennej inkontinencie moču - 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).

Hyperaktívny močový mechúr u pediatrických pacientov

K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti z jednej dvojito zaslepenej, randomizovanej, multicentrickej klinickej štúdie s paralelnými skupinami (191622-137) u pacientov vo veku 12 až 17 rokov s hyperaktívnym močovým mechúrom s príznakmi urinárnej inkontinencie. Do štúdie bolo celkovo zaradených 55 (z plánovaných 108) pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na aspoň jeden anticholinergný liek alebo ho netolerovali, čo viedlo k nedostatočnej veľkosti vzorky na zhodnotenie záveru týkajúceho sa účinnosti v tejto populácii. Pacienti boli randomizovaní do skupín s 25 jednotkami, 50 jednotkami alebo 100 jednotkami tak, aby sa nepresiahlo 6 jednotiek/kg telesnej hmotnosti: N = 18 pre BOTOX 25 jednotiek, N = 17 pre BOTOX 50 jednotiek a N = 20 pre BOTOX

100 jednotiek. Pred podaním liečby dostali pacienti anestéziu podľa miestnej praxe. Všetci pacienti dostali celkovú anestéziu alebo sedáciu pri vedomí.

Výsledky pre primárne a sekundárne koncové ukazovatele vo východiskovom stave a zmena oproti východiskovému stavu v dvojito zaslepenej klinickej štúdii s paralelnými skupinami

	BOTOX 100 jednotiek N = 20	**BOTOX 50 jednotiek N = 17**	**BOTOX 25 jednotiek N = 18**	**Hodnota p BOTOX 100 oproti 25 jednotiek**	**Hodnota p BOTOX 50 oproti 25 jednotiek**
Denná frekvencia epizód močovej inkontinencie počas dňa[a] Priemerná vých. hodnota Priemerná zmena* v 12. týždni** (95 % CI)	3,6 -2,3 (-3,8; -0,9)	3,5 -1,0 (-2,6; 0,7)	5,3 -1,4 (-3,0; 0,2)	0,3802	0,7330
Podiel pacientov s aspoň 50 % znížením dennej frekvencie epizód močovej inkontinencie počas dňa[b] (%) 12. týždeň[c] (95 % CI)	80,0 (56,3; 94,3)	47,1 (23,0; 72,2)	50,0 (26,0; 74,0)	0,0472	0,9924
Pozitívna odpoveď na liečbu („výrazné zlepšenie“ alebo „zlepšenie“)[b] (%) 12. týždeň[c] (95 % CI)	68,4 (43,5; 87,4)	70,6 (44,0; 89,7)	52,9 (27,8; 77,0)	0,6092	0,4824
Denná frekvencia epizód močenia počas dňa[b] Priemerná východisková hodnota Priemerná zmena* v 12. týždni** (95 % CI)	8,1 -1,0 (-3,0; 1,0)	8,5 0,3 (-1,7; 2,4)	11,2 -1,8 (-3,9; 0,2)	0,5743	0,1451
Denná frekvencia epizód urgencie počas dňa[b]					

	BOTOX 100 jednotiek N = 20	**BOTOX 50 jednotiek N = 17**	**BOTOX 25 jednotiek N = 18**	**Hodnota p BOTOX 100 oproti 25 jednotiek**	**Hodnota p BOTOX 50 oproti 25 jednotiek**
Priemerná východisková hodnota	4,4	5,4	7,5		
Priemerná zmena* v 12. týždni** (95 % CI)	-2,2 (-4,1; -0,3)	-1,8 (-3,8; 0,2)	-1,9 (-3,9; 0,2)	0,8206	0,9604

CI = interval spoľahlivosti

* Priemerná zmena od východiskovej hodnoty, vypočítaná metódou najmenších štvorcov (LS), rozdiel v liečbe, 95 % CI a p-hodnota sú založené na modeli ANCOVA s východiskovou hodnotou ako kovariátom a liečebnou skupinou ako faktorom. Na analýzu premennej primárnej účinnosti sa použilo posledné pozorovanie s napredujúcimi hodnotami.

** Primárny časový bod

[a.] Primárna premenná

[b.] Sekundárna premenná

[c.] P-hodnoty sú získané z Cochran–Mantel–Haenszelovho testu, stratifikované podľa východiskovej hodnoty epizód inkontinencie a urgencie počas dňa (≤ 6 alebo > 6). Presný (Clopper-Pearsonov) 95 % CI je vytvorený pomocou binomického rozdelenia.

U žiadneho z 55 pediatrických pacientov s negatívnym výsledkom východiskovej hodnoty pre väzbové alebo neutralizačné protilátky a aspoň s jednou hodnotiteľnou hodnotou po východiskovej hodnote z jednej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdie sa po podaní 25 jednotiek až 100 jednotiek BOTOXU nevytvorili neutralizačné protilátky.

Urinárna inkontinencia spôsobená neurogénnou hyperaktivitou detruzora u dospelých

Pivotné klinické štúdie fázy 3

Dve dvojito zaslepené, placebom kontrolované, randomizované, multicentrické klinické štúdie fázy 3 sa uskutočnili u pacientov s urinárnou inkontinenciou spôsobenou neurogénnou hyperaktivitou detruzora, ktorí sa buď spontánne vyprázdňovali alebo používali katetrizáciu. Celkovo bolo zaradených 691 pacientov s poranením miechy a sklerózou, ktorí neboli dostatočne liečení najmenej jedným anticholinergným liekom. 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 fázy 3 boli zaznamenané významné zlepšenia v porovnaní s placebom vo variabilite zmeny primárnej účinnosti od začiatku v týždňovej frekvencii epizód inkontinencie v prospech BOTOXU (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 maximálneho tlaku detruzora počas prvej mimovoľnej kontrakcie detruzora. V porovnaní s placebom boli zaznamenané podstatné zlepšenia aj vo vykazovanom skóre pacientov týkajúceho sa kvality života súvisiacej s inkontinenciou podľa meraní dotazníkom kvality života pri inkontinencii (I- QOL) (vrátane vyhýbavého obmedzujúceho správania, psychosociálneho vplyvu a sociálneho strápnenia). Nebol preukázaný žiaden prínos pri podaní 300 jednotiek BOTOXU v porovnaní s 200 jednotkami.

Súhrnné výsledky pivotných štúdií sú uvedené nižšie:

Primárne a sekundárne koncové ukazovatele vo východiskovom stave a zmena východiskového stavu v zhrňujúcich pivotných štúdiách:

	BOTOX 200 jednotiek (N = 227)	**Placebo (N = 241)**	**hodnoty p**
Týždenná frekvencia urinárnej inkontinencie[e]			
Priemerná východisková hodnota	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)			
Priemerná východisková hodnota	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 cmH_20)			
Priemerná východisková hodnota	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]			
Priemerná východisková hodnota	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

*Percentuálny podiel suchých pacientov (kontinentných) v 6. týždni bol 37 % v skupine 200 jednotiek BOTOXU a 9 % v skupine s placebom. Pomery dosahujúce aspoň 75 % zníženie epizód inkontinencie v porovnaní so začiatkom boli 63 % v skupine s BOTOXOM 200 jednotiek a 24 s placebom%. Pomery dosahujúce aspoň 50 % zníženie v porovnaní so začiatkom boli 76 % a 39 %.

[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 neurogénnou hyperaktivitou detruzora.

Medián trvania odpovede v dvoch pivotných štúdiách na základe žiadosti pacienta o opakovanú liečbu bol 256 – 295 dní (36 – 42 týždňov) v skupine s dávkou 200 jednotiek v porovnaní s 92 dňami (13 týždňami) v skupine s placebom. Medián trvania odpovede na základe žiadosti pacienta o opakovanú liečbu u pacientov, ktorí pokračovali do otvorenej fázy štúdie a dostávali iba liečbu BOTOXOM 200 jednotiek (N = 174), bol 253 dní (približne 36 týždňov).

V prípade všetkých koncových ukazovateľov účinnosti sa u pacientov pri opakovanej liečbe zaznamenala konzistentná odpoveď.

V pivotných štúdiách sa u žiadneho zo 475 pacientov s neurogénnou 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 BOTOXOM, 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 neurogénnou hyperaktivitou detruzora, u ktorých nebola dostatočne uspokojivá liečba s pomocou najmenej jedného

anticholinergného lieku a ktorí neboli katetrizovaní pri zaradení do štúdie. Títo pacienti boli randomizovaní a dostávali buď 100 jednotiek BOTOXU (N = 66), alebo placebo (N = 78).

Pre primárnu premennú účinnosti - zmena v dennej početnosti prípadov inkontinencie oproti východiskovému stavu - bolo pozorované významné zlepšenie v porovnaní s placebom u BOTOXU v primárnom časovom bode v 6. týždni, vrátane percentuálneho podielu pacientov bez inkontinencie. Pozorovalo sa významné 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 vo východiskovom stave a zmena oproti východiskovému stavu v postregistračnej štúdii s BOTOXOM 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 frekvencii prípadov inkontinencie*			
Priemerná východisková hodnota	4,2	4,3	
Priemerná zmena v 2. týždni	- 2,9	- 1,2	p < 0,001
Priemerná zmena v 6.[a]týždni	**- 3,3**	**- 1,1**	**p < 0,001**
Priemerná zmena v 12. týždni	- 2,8	- 1,1	p < 0,001
Maximálna cystometrická kapacita (ml)			
Priemerná východisková hodnota	+ 246,4	245,7	
Priemerná zmena v 6.[b]týždni	**+ 127,2**	**- 1,8**	**p < 0,001**
Maximálny tlak detruzoru počas1. mimovoľnej kontrakcie detruzoru (cmH_2O)			
Priemerná východisková hodnota	35,9	36,1	
Priemerná zmena v 6.[b]týždni	**- 19,6**	**+ 3,7**	**p = 0,007**
Celkové skóre kvality života v súvislosti s inkontinenciou[c,d]			
Priemerná východisková hodnota	32,4	34,2	
Priemerná zmena v 6.[a]týždni	**+ 40,4**	**+ 9,9**	**p < 0,001**
Priemerná zmena vo 12. týždni	+ 38,8	+ 7,6	p < 0,001

*Percentuálny podiel pacientov bez inkontinencie v priebehu 6. týždňa bol 53,0 % v skupine liečenej BOTOXOM 100 jednotiek a 10,3 % v skupine s placebom
[a]Primárny cieľový ukazovateľ
[b]Sekundárny cieľový ukazovateľ
[c] Meradlo celkového skóre I- QOL v rozmedzí 0 (najväčšie ťažkosti) až 100 (vôbec žiadne ťažkosti).
[d]Vopred špecifikovaný minimálne významný rozdiel (MID) pre celkové skóre I- QOL11 bodov na základe hodnotenia vo výške 4 – 11 bodov uvádzaných u pacientov trpiacich neurogénnou hyperaktivitou detruzora

Medián trvania odpovede na liečbu v tejto štúdii na základe žiadosti pacienta o opakovanú liečbu bol 362 dní (približne 52 týždňov) v skupine s BOTOXOM 100 jednotiek v porovnaní s 88 dňami (približne 13 týždňov) v skupine s placebom.

Neurogénna hyperaktivita detruzora u detí

U pacientov vo veku 5 až 17 rokov s urinárnou inkontinenciou spôsobenou hyperaktivitou detruzora spojenou s neurologickým stavom a použitím čistej intermitentnej katetrizácie sa uskutočnila jedna

dvojito zaslepená, randomizovaná, multicentrická klinická štúdia (191622- 120). Celkovo 113 pacientov (vrátane 99 pacientov so spinálnym dysrafizmus, ako napríklad *spina bifida*, 13 pacientov s poranením miechy a 1 pacienta s transverzálnou myelitídou), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na aspoň jeden anticholinergný liek alebo ho netolerovali. Títo pacienti boli randomizovaní na 50, 100 alebo 200 jednotiek, ktoré nemali prekročiť dávku 6 jednotiek/kg telesnej hmotnosti. Pacienti, ktorí dostávali menšiu ako randomizovanú dávku z dôvodu maximálnej dávky 6 jednotiek/kg a boli pri analýze zaradení do skupiny s najbližšou dávkou; N = 38 pre BOTOX 50 jednotiek, N = 45 pre BOTOX 100 jednotiek a N = 30 pre BOTOX 200 jednotiek. Pred podaním liečby pacienti dostali anestéziu na základe veku a podľa skúseností v danom mieste. Sto deväť pacientov (97,3 %) dostalo celkovú anestéziu alebo sedáciu pri vedomí (vyžadovanú u pacientov < 12 rokov) a 3 pacienti (2,7 %) dostali lokálnu anestéziu (povolenú len u pacientov ≥ 12 rokov).

Východiskový stav a zmena oproti východiskovému stavu dennej frekvencie epizód inkontinencie moču, objemu moču pri prvej rannej katetrizácii a maximálneho tlaku detruzora počas fázy plnenia (cmH_2O) v dvojito zaslepenej klinickej štúdii s paralelnými skupinami

	BOTOX 200 Units (N = 30)	**BOTOX 100 Units (N = 45)**	**BOTOX 50 Units (N = 38)**	**p- value* BOTOX 200 vs. 50 Units**	**p- value* BOTOX 100 vs. 50 Units**
Denná frekvencia epizód inkontinencie moču[a]					
Priemerná východisková hodnota (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Priemerná zmena* v 2. týždni	- 1,1	- 1,0p	- 1,2		
Priemerná zmena* v 6. týždni**(95 % SI)	- 1,3 (- 1,8; - 0,9)	- 1,3 (- 1,7; - 0,9)	- 1,3 (- 1,7; - 0,9)	0,9123	0,9949
Priemerná zmena * v 12. týždni	- 0,9	- 1,4	- 1,2		
Objem moču pri prvej rannej katetrizácii (ml)[b]					
Priemerná východisková hodnota (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Priemerná zmena* v 2. týždni	63,2	29,4	31,6		
Priemerná zmena* v 6. týždni**(95 % SI)	87,5 (52,1, 122,8)	34,9 (7,9; 61,9)	21,9 (- 7,2; 51,1)	0,0055	0,5117
Priemerná zmena * v 12. týždni	45,2	55,8	12,9		
Maximálny tlak detruzora počas fázy plnenia (cmH2O)[b]					

	BOTOX 200 Units (N = 30)	**BOTOX 100 Units (N = 45)**	**BOTOX 50 Units (N = 38)**	**p- value* BOTOX 200 vs. 50 Units**	**p- value* BOTOX 100 vs. 50 Units**
Priemerná východisková hodnota (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Priemerná zmena* v 6. týždni**(95 % SI)	- 27,3 (- 36,4, - 18,2)	- 20,1 (- 27,3, - 12,8)	- 12,9 (- 20,4; - 5,3)	0,0157	0,1737

CI = Interval spoľahlivosti
**Priemerná zmena metódou najmenších štvorcov (LS, Least Squares) a 95 % IS a p- hodnoty sú založené na modeli ANCOVA s východiskovou hodnotou ako kovariátou a liečebnou skupinou, vekom (< 12 rokov alebo ≥ 12 rokov), východiskovými epizódami dennej inkontinencie moču (≤ 6 alebo > 6) a anticholinergnou liečbou (áno/nie) na začiatku liečby ako faktormi.*
*** Primárny časový ukazovateľ*
[a] *Primárny koncový ukazovateľ*
[b] *Sekundárny koncový ukazovateľ*

Medián trvania odpovede v tejto štúdii, na základe žiadosti pacienta o opakovanú liečbu, bol 214,0 dní (31 týždňov), 169,0 dní (24 týždňov) a 207 dní (30 týždňov) pre BOTOX 50 jednotiek, BOTOX 100 jednotiek a BOTOX 200 jednotiek, v uvedenom poradí.

U 99 pediatrických pacientov, ktorí mali negatívnu východiskovú hodnotu na väzobné alebo neutralizačné protilátky a mali aspoň jednu hodnotiteľnú hodnotu po východiskovej hodnote z jednej randomizovanej dvojito zaslepenej štúdie a jednej dvojito zaslepenej rozšírenej štúdie, sa po podaní 50 jednotiek až 200 jednotiek BOTOXU u žiadneho pacienta nevyskytli neutralizačné protilátky.

PORUCHY KOŽE A PODKOŽNÉHO TKANIVA

Primárna hyperhidróza axíl

Dvojito zaslepená multicentrická klinická štúdia sa uskutočnila u pacientov s perzistujúcou bilaterálnou primárnou hyperhidrózou axíl, 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 východiskovému stavu. V primárnom koncovom ukazovateli, 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 dostávajúcich placebo po celú 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. Výskyt klinickej odpovede v 16. týždni po prvej (N = 287), druhej (N = 123) a tretej (N = 30) liečbe bol 85,0 % , 86,2 % a 80 % v uvedenom poradí. Priemerná doba trvania účinku vo všetkých štúdiách bola 7,5 mesiaca po prvom liečebnom cykle, avšak u 27,5 % pacientov trval účinok 1 rok alebo dlhšie.

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 uskutočnená v USA u detí vo veku 12 až 17 rokov (N = 144) s ťažkou primárnou hyperhidrózou axíl. Pacientmi 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 dospievajúcich neboli vykonané v tejto dávke, takže žiadne odporúčania pre

dávkovanie nemožno určiť. Účinnosť a bezpečnosť BOTOXU v tejto skupine nebola jednoznačne 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 na 4 mesiace podľa hodnotenia skúšajúcim, ktorí stanovoval 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. Žiadny z klinických koncových ukazovateľov nezahŕňal objektívne hodnotenie psychologického vplyvu. Tridsať dní po podaní injekcie bolo 80 % (325/405) pacientov liečených BOTOXOM považovaných skúšajúcim za odpovedajúcich na liečbu (žiadna alebo mierna hĺbka pri maximálnom mračení sa), v porovnaní s 3 % (4/132) pacientov dostávajúcich placebo. V tom istom časovom bode malo 89 % (362/405) pacientov liečených BOTOXOM mierne alebo výraznejšie zlepšenie v porovnaní so 7 % (9/132) pacientov dostávajúcich placebo.
Injekcie BOTOXU tiež významne redukovali hĺbku glabelárnych vrások v pokoji, keď sa pacienti nemračili. Z 537 pacientov zaradených do štúdie malo v pokoji 39 % (210/537) mierne až hlboké glabelárne vrásky (15 % nemalo v pokoji žiadne vrásky). V tejto skupine bolo 74 % (119/161) pacientov liečených BOTOXOM považovaných za odpovedajúcich na liečbu tridsať dní po podaní injekcie (žiadna alebo mierna hĺbka vrások) v porovnaní s 20 % (10/49) pacientov, ktorí dostávali placebo. K dispozícii sú obmedzené údaje z klinických štúdií fázy 3 s BOTOXOM u pacientov starších ako 65 rokov. Len 6,0 % (32/537) pacientov boli vo veku >65 rokov a výsledky účinnosti boli v tejto populácii nižšie.

Vejárikovité vrásky v oblasti očného kútika

Do štúdie bolo zaradených 1 362 pacientov s miernymi až hlbokými vejárikovitými vráskami v oblasti očného kútika, pozorované pri maximálnom úsmeve buď samostatne (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 v oblasti očného kútika, pozorovaných pri maximálnom úsmeve, v porovnaní s placebom vo všetkých časových bodoch ($p < 0.001$) po dobu až 5 mesiacov. Meranie vychádzalo z podielu pacientov, ktorí dosiahli hodnotenie závažnosti vrások v oblasti očného kútika, buď žiadne, alebo mierne pri maximálnom úsmeve v oboch pivotných štúdiách; až po 150. deň (ukončenie štúdie) v štúdii 191622- 098 a do dňa 120 (ukončenie prvého liečebného cyklu) v štúdii 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 nižšie zahŕňa výsledky v 30. deň, čo bol časový bod primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti.

Do štúdie 191622- 104 (rozšírenie štúdie 191622- 099) bolo zaradených 101 pacientov, v predošlej štúdii randomizovaných do skupiny s placebom, ktorí ako prvú liečbu dostali dávku 44 jednotiek. U pacientov liečených BOTOXOM bol zaznamenaný v 30. deň po ich prvej aktívnej liečbe štatisticky významný prínos v primárnom koncovom ukazovateli účinnosti v porovnaní s placebom. Miera odpovede bola podobná ako v skupine 44 jednotiek v 30. deň po prvej liečbe v štúdii 191622- 099. Celkovo 123 pacientov dostalo 4 cykly po 44 jednotiek BOTOXU na kombinovanú liečbu vrások v oblasti očného kútika a glabelárnych vrások

Deň 30: Hodnotenie vejárikovitých vrások pri maximálnom úsmeve 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 jednotiek (vejárikovité vrásky)	66,7 % * (148/222)	6,7 % (15/223)	58,1 % * (129/222)	5,4 % (12/223)
191622- 099	24 jednotiek (vejárikovité vrásky)	54,9 % * (168/306)	3,3 % (10/306)	45,8 % * (140/306)	3,3 % (10/306)
	44 jednotiek (24 jednotiek vejárikovité vrásky; 20 jednotiek 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 oproti východiskovému stavu, hodnotené subjektom, bolo štatisticky významné (p < 0,001) pre BOTOX (24 jednotiek a 44 jednotiek) v porovnaní s placebom v 30. deň a vo všetkých časových bodoch, po každom liečebnom cykle v oboch pivotných štúdiách.

Liečba BOTOXOM v dávke 24 jednotiek tiež významne znížila závažnosť vejárikovitých vrások v oblasti očného kútika v pokoji. Z 528 liečených pacientov malo 63 % (330/528) na začiatku liečby mierne až hlboké vejárikovité vrásky v oblasti očného kútika. Z nich 58 % (192/330) pacientov liečených BOTOXOM, bolo hodnotených za pacientov s odpoveďou na liečbu (žiadna alebo mierna hĺbka vrások) tridsať dní po podaní injekcie v porovnaní s 11 % (39/352) pacientov dostávajúcich placebo.
V prípade BOTOXU (24 jednotiek a 44 jednotiek) sa v porovnaní s placebom pozorovalo aj zlepšenie sebahodnotenia veku a atraktívnosti pri použití dotazníka na zistenie výsledkov tvárových vrások (FLO- 11) v 30. deň, čo bol časový bod primárneho koncového 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 hodnotenia skúšajúcim 36 % (v 30. deň). Pri analýze podľa vekových skupín ≤ 50 rokov a > 50 rokov preukázali obidve populácie štatisticky významné zlepšenie v porovnaním 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 v oblasti očného kútika viditeľných pri maximálnom úsmeve nižšia (60 %) ako odpoveď na liečbu pozorovaná pri liečbe glabelárnych 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 s miernymi až hlbokými vráskami na čele a glabelárnymi vráskami, ktoré sú viditeľné pri maximálnej kontrakcii, buď samostatne (N = 254, štúdia 191622- 142) alebo súbežne s miernymi až hlbokými vráskami v oblasti očného kútika, 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 glabelárnymi vráskami, aby sa minimalizovala možnosť vzniku ptózy obočia.

Pri hodnotení skúšajúcim ako aj pacientom bol v 30. deň, čo bol 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 dostávajúcich placebo (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.

Deň 30: 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 skúšajúcim		**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)	1,7 % (1/60)	87,6 % (170/194)	0,0 % (0/60)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Vrásky na čele v pokoji[b]	86,2 % (162/188)	22,4 % (13/58)	89,7 % 174/194	10,2 % 6/59
		p < 0,0001		p < 0,0001	
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)	2,7 % (3/111)	81,5 % (181/222)	3,6 % (4/111)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Vrásky na čele v pokoji[b]	84,1 % (185/220)	15,9 % (17/107)	83,6 % 184/220	17,4 % 19/109
		p < 0,0001		p < 0,0001	
Štúdia 191622- 143 64 jednotiek(20 jednotiek vrásky na čele + 20 jednotiek glabelárne vrásky + 24 jednotiek vrásky v oblasti očného kútika)	Vrásky na čele pri max. kontrakcii[a]	93,6 % (220/235)	2,7 % (3/111)	88,9 % (209/235)	3,6 % (4/111)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Vrásky v hornej časti tváre pri max. kontrakcii[c]	56,6 % (133/235)	0,9 % (1/111)	n/a	
		p < 0,0001			

[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 východiskového stavu v pokoji

[c] Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu definovaných ako rovnaký pacient dosahujúci žiadne alebo mierne vrásky na čele, glabelárne vrásky a vejárikovité vrásky v každej oblasti tváre pri maximálnej kontrakcii

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

Ak sa v štúdii 191622- 143 súbežne liečili všetky 3 oblasti (skupina so 64 jednotkami BOTOXU), injekcie BOTOXU významne redukovali hĺbku glabelárnych vrások až na 6 mesiacov (5,5 % s liečbou BOTOXOM v porovnaní s 0 % dostávajúcim placebo), laterálnych vrások v oblasti očného kútika až na 6 mesiacov (3,4 % s liečbou BOTOXOM v porovnaní s 0 % dostávajúcim placebo) a

vrások na čele až na 6 mesiacov (9,4 % s liečbou BOTOXOM v porovnaní s 0 % dostávajúcim placebo).
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 vejárikovité vrásky). Miera odpovede zlepšenia vrások na čele bola podobná vo všetkých liečebných cykloch.

Zlepšenie 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 vejárikovité vrásky) v porovnaní s placebom v 30. deň, čo bol primárny časový bod v štúdiách 191622- 142 a 191622- 143.

Pri použití dotazníka spokojnosti týkajúceho sa vrások na tvári (the Facial Lines Satisfaction Questionnaire, FLSQ) hlásilo 78,1 % (150/192) pacientov v štúdii 191622- 142 a 62,7 % (138/220) v štúdii 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 dostávajúcich placebo v štúdii 191622- 142 a 18,9 % (21/111) v štúdii 191622- 143 30. deň ($p < 0,0001$ v oboch štúdiách).

V rovnakom dotazníku hlásilo 90,2 % (174/193) pacientov v štúdii 191622- 142 a 79,2 % (175/221, 40 jednotiek), resp. 86,4 % (203/235, 64 jednotiek) v štúdii 191622- 143, že sú „veľmi spokojní“/„prevažne spokojní“ so 40 jednotkami, resp. 64 jednotkami BOTOXU v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo (1,7 % [1/58] v štúdii 191622- 142 a 3,6 % [4/110] v štúdii 191622- 143) v 60. deň, čo bol 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 skúšajúcim, v porovnaní s 28,6 % (2/7) v skupine s placebom (v 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

Všeobecná charakteristika liečiva

Distribučné štúdie na potkanoch naznačujú pomalú difúziu I^{125}- komplexu botulotoxínu typu A po injekcii do *m. gastrocnemius*, po ktorej nasledoval rýchly systémový metabolizmus a vylúčenie močom. Množstvo rádioaktívne značeného 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 bolo 60 % rádioaktivity vylúčenej močom. Toxín sa pravdepodobne metabolizuje proteázami a molekulárne zložky sa opakovane využijú v normálnej metabolickej ceste.

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

Charakteristika po podaní pacientom

Predpokladá sa, že dochádza len k malej systémovej distribúcii terapeutických dávok BOTOXU. Klinické štúdie s použitím jednovláknových elektromyografických techník preukázali zvýšenú elektrofyziologickú neuromuskulárnu aktivitu vo svaloch, vzdialených od miesta vpichu, ktorá nebola sprevádzaná klinickými prejavmi alebo príznakmi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná štúdia

Keď sa gravidným myšiam, potkanom a králikom podávali intramuskulárne injekcie BOTOXU počas obdobia organogenézy, dávka bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) na vývoj bola 4, 1 a 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 po i.m. injekcii BOTOXU bolo 4 jednotky/kg u samcov potkanov a 8 jednotiek/kg u samíc potkanov. Vyššie dávky boli spojené so znížením fertility v závislosti od dávky. Za predpokladu, že došlo k impregnácii, neboli preukázané žiadne nežiaduce účinky na množstvo alebo životaschopnosť embryí, ktoré splodili alebo počali liečení samci alebo samice potkanov.

Ďalšie štúdie

Okrem reprodukčnej toxikológie boli uskutočnené nasledujúce predklinické štúdie bezpečnosti BOTOXU: akútna toxicita, toxicita po opakovanej aplikácii, lokálna tolerancia, mutagenicita, antigenicita, kompatibilita s ľudskou krvou. Tieto štúdie neodhalili žiadne osobitné nebezpečenstvo pre ľudí pri klinicky relevantných dávkach.

V štúdii, v ktorej dostávali juvenilné potkany intramuskulárnu injekciu BOTOXU každý druhý týždeň od 21. dňa po narodení počas 3 mesiacov v dávkach 8, 16 alebo 24 jednotiek/kg, sa pozorovali zmeny vo veľkosti/geometrii kostí, spojené so zníženou hustotou kostí a kostnou hmotou sekundárne v dôsledku nepoužívania končatín, nedostatočnej svalovej kontrakcie a poklesu prírastku telesnej hmotnosti. Tieto zmeny boli menej závažné pri najnižšej testovanej dávke a so známkami reverzibility pri všetkých úrovniach dávky. Dávka bez pozorovaných nežiaducich účinkov u mláďat (8 jednotiek/kg) je podobná maximálnej dávke u dospelých (400 jednotiek) a nižšia ako maximálna pediatrická dávka (340 jednotiek) na základe telesnej hmotnosti (kg).

Nebola zaznamenaná systémová toxicita u potkanov pri podaní jednorazovej injekcie do detruzora < 50 jednotiek/kg BOTOXU. Neboli zaznamenané 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 štúdii s 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 neurogénnou 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 zaobchádzanie s liekom

Odporúča sa pripravovať roztok a plniť injekčnú striekačku na podložke z buničitej vaty, ktorá zachytí roztok pri prípadnom vystreknutí.

BOTOX sa rekonštituuje sterilným 0,9 % injekčným roztok chloridu sodného bez konzervačných látok. Pripravte si príslušné množstvo rozpúšťadla do striekačky. Pozri nižšie pokyny na riedenie.

Tabuľka riedenia lieku **BOTOX 50** a **100 Allergan Units pre všetky** indikácie, okrem porúch močového mechúra:

	liekovka 50 jednotiek	**liekovka 100 jednotiek**
Výsledná dávka (jednotky na 0,1 ml)	Množstvo rozpúšťadla* pridaného do liekovky s obsahom 50 jednotiek	**Množstvo rozpúšťadla* 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**

* sterilný 0,9 % injekčný roztoku chloridu sodného bez konzervačných látok

Hyperaktívny močový mechúr:

Pre zjednodušenie rekonštitúcie sa odporúča použiť liekovky s obsahom 100 jednotiek alebo 2 liekovky s obsahom 50 jednotiek.

Pokyny na riedenie pri použití 2 injekčných liekoviek BOTOXU 50 Allergan Units	• Rekonštitujte dve injekčné liekovky BOTOXU 50 Allergan Units, každú v 5 ml sterilného 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného bez konzervačných látok a jemne premiešajte. • Odoberte 5 ml z každej injekčnej liekovky do 10 ml injekčnej striekačky.
Pokyny na riedenie pri použití 1 injekčnej liekovky BOTOXU 100 Allergan Units	• **Rekonštitujte injekčnú liekovku BOTOX 100 Allergan Units v 10 ml sterilného 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného bez konzervačných látok 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 rekonštituovaného BOTOXU 50 Allergan Units. Použite ihneď po rekonštitúcii. Nepoužitý roztok chloridu sodného zlikvidujte.

Tento liek je určený len na jednorazové použitie a akýkoľvek nepoužitý rekonštituovaný liek sa má zlikvidovať.

Urinárna inkontinencia spôsobená neurogénnou hyperaktivitou detruzora:

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

Pokyny na riedenie pri použití 2 injekčných liekoviek BOTOX 50 Allergan Units	• Rekonštitujte 4 injekčné liekovky BOTOXU 50 Allergan Units, každú v 3 ml sterilného 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného bez konzervačných látok 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 zvyšné 2 ml z druhej a štvrtej injekčnej liekovky do tretej 10 ml injekčnej striekačky. • Rekonštitúciu dokončite pridaním 6 ml sterilného 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného bez konzervačných látok do každej z troch 10 ml injekčných striekačiek a jemne premiešajte.
Pokyny na riedenie pri použití 1 injekčnej liekovky BOTOX 100 Allergan Units	• **Rekonštitujte 2 injekčné liekovky BOTOXU 100 Allergan Units, každú v 6 ml sterilného 0,9 %**

	injekčného roztoku chloridu sodného bez konzervačných látok a liekovky jemne premiešajte. • **Odoberte 4 ml z každej injekčnej liekovky do každej z dvoch 10 ml injekčných striekačiek.** • **Odoberte zvyšné 2 ml z každej injekčnej liekovky do tretej 10 ml injekčnej striekačky.** • **Rekonštitúciu dokončite pridaním 6 ml sterilného 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného bez konzervačných látok do každej z troch 10 ml injekčných striekačiek a jemne premiešajte.**

Výsledkom budú tri 10 ml injekčné striekačky, teda celkovo 200 jednotiek rekonštituovaného BOTOXU. Použite ihneď po rekonštitúcii. Nepoužitý nariedený roztok zlikvidujte.

Ak sa v rámci jedného ošetrenia používajú rôzne sily lieku BOTOX, je nutné dbať na to, aby sa pri rekonštitúcii na príslušný počet jednotiek na 0,1 ml používal správny objem rozpúšťadla. Množstvo rozpúšťadla sa pri BOTOX 50 Allergan Units a BOTOX 100 Allergan Units líši. Každá injekčná striekačka musí byť adekvátne označená.

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 sa má pred podaním vizuálne skontrolovaný (číry a bez častíc). Rekonštituovaný roztok BOTOXU sa pred podaním môže uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C) najdlhšie 24 hodín. Ak je BOTOX v injekčnej striekačke ďalej nariedený k aplikácii do detruzora, má sa aplikovať okamžite. Liek je určený na jednorazové použitie, nespotrebovaný roztok je potrebné znehodnotiť.

Pre bezpečnú likvidáciu musia byť nepoužité injekčné liekovky po rekonštituovaní malým množstvom vody autoklávované. Použité injekčné liekovky, striekačky, 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
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

08/2026