

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BOTOX 100 jednotek definovaných dle Allerganu prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 Allergan jednotek botulotoxinu* typ A.

* z *Clostridium botulinum*

Tyto jednotky jsou specifické pro BOTOX a nejsou použitelné pro jiné přípravky obsahující botulotoxin.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý lyofilizát.

BOTOX vypadá jako jemná bílá usazenina na dně lahvičky, která může být obtížně viditelná.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Neurologické poruchy:

BOTOX je indikován k symptomatické léčbě:

- **Fokální spasticity** kotníku a nohy u ambulantních pacientů s dětskou mozkovou obrnou od dvou let věku jako doplňková (adjuvantní) léčba k rehabilitační léčbě.
- **Fokální spasticity** zápěstí a ruky vzniklé na podkladě **cévní mozkové příhody u dospělých** pacientů.
- **Fokální spasticity** kotníku a nohy vzniklé na podkladě **cévní mozkové příhody u dospělých** pacientů (viz bod 4.4).
- **Blefarospasmu, hemifaciálního spasmu** a přidružené fokální dystonie.
- **Idiopatické rotační cervikální dystonie** (spastické torticollis).
- Prevence bolestí hlavy u dospělých s **chronickou migrénou** (bolesti hlavy nejméně 15 dní v měsíci, z toho je nejméně 8 dní s migrénou).

BOTOX je určen k léčbě:

Dysfunkce močového měchýře:

- **Hyperaktivní močový měchýř** idiopatické etiologie se symptomy močové inkontinence, naléhavého a častého močení u dospělých pacientů, kteří mají neadekvátní odpověď nebo jsou intolerantní k anticholinergní léčbě.
- Močová inkontinence u dospělých pacientů způsobená **neurogenní hyperaktivitou detruzoru** vyvolanou neurogenním močovým měchýřem jako důsledek poranění míchy (traumatické nebo netraumatické) nebo sclerosis multiplex.

Poruchy kůže a podkoží:

- Vytrvalá těžká primární **hyperhidróza axil**, která rušivě zasahuje do každodenních aktivit a je rezistentní na topickou léčbu.
- Přechodné zlepšení vzhledu:
 - Středně výrazných až výrazných svislých vrásek mezi obočím, které jsou patrné při maximálním zamračení (glabellární vrásky) a/nebo,
 - Středně výrazných až výrazných vějířkovitých vrásek, které jsou patrné při širokém úsměvu a/nebo,
 - Středně výrazných až výrazných vrásek na čele, které jsou patrné při maximálně zvednutém obočí,když má závažnost vrásek na obličeji důležitý psychologický dopad u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jednotky botulotoxinů nejsou mezi jednotlivými výrobky navzájem zaměnitelné.

Dávky v jednotkách používaných společností Allergan se liší od jiných přípravků s botulotoxinem.

Chronická migréna má být diagnostikována a BOTOX má být podáván výhradně pod dohledem neurologů, kteří jsou odborníky na léčbu chronické migrény.

Starší pacienti

U starších pacientů není potřebná žádná úprava dávky. Počáteční dávkování má začít na nejnižší doporučené dávce pro konkrétní indikaci. U starších pacientů, kteří mají významné zdravotní potíže v anamnéze a kteří souběžně užívají jiné léky, je při léčbě třeba dbát zvýšené opatrnosti. Jsou dostupné omezené údaje o léčbě spasticity horní a dolní končetiny související s cévní mozkovou příhodou přípravkem BOTOX u pacientů ve věku nad 65 let. Pro další informace viz body 4.4, 4.8 a 5.1. O použití přípravku BOTOX k léčbě glabellárních vrásek u pacientů starších 65 let jsou k dispozici jen omezené údaje z klinických studií fáze 3 (viz bod 5.1). Než bude provedeno více studií u této věkové skupiny, použití přípravku BOTOX k léčbě glabellárních vrásek u pacientů starších 65 let se nedoporučuje.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BOTOX pro pediatrikou populaci u jiných indikací než těch uvedených v bodě 4.1, nebyla stanovena. Nelze uvést žádná doporučení týkající se dávkování přípravku pro jiné indikace než pro indikaci „fokální spasticita spojená s dětskou mozkovou obrnou“. Pro tuto indikaci mají přípravek BOTOX podávat pouze lékaři se zkušenostmi v hodnocení a léčbě fokální spasticity u pediatrických pacientů a jako součást strukturovaného programu rehabilitace.

V současnosti dostupné údaje u pediatriké populace jsou popsány v bodech 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1, viz následující tabulka.

Blefarospasmus, hemifaciální spasmus	12 let (viz body 4.4 a 4.8)
Cervikální dystonie	12 let (viz body 4.4 a 4.8)
Fokální spasticita u pediatrických pacientů	2 roky (viz body 4.2, 4.4 a 4.8)
Primární hyperhidróza axil	12 let (jsou omezené zkušenosti u dospívajících ve věku 12–17 let, viz body 4.4, 4.8 a 5.1)
Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrických pacientů	5–17 let (viz body 4.8 a 5.1)
Hyperaktivní močový měchýř u pediatrických pacientů	12–17 let (viz body 4.8 a 5.1)

Důležité jsou následující informace:

Používají-li se při aplikaci injekcí různé velikosti injekčních lahviček přípravku BOTOX, je třeba dbát na to, aby se při rekonstituci na příslušný počet jednotek na 0,1 ml používal správný objem rozpouštědla. Každá injekční stříkačka musí být řádně označena.

Přípravek BOTOX musí být rekonstituován pouze sterilním 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného bez konzervačních látek. Do stříkačky je třeba natáhnout odpovídající objem rozpouštědla. Viz tabulky ředění v bodě 6.6.

Tento přípravek je určen k jednorázovému použití a jakýkoli nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat.

Pokyny ohledně použití, zacházení s přípravkem a likvidace injekčních lahviček viz bod 6.6.

Způsob podání

Viz specifická doporučení pro každou indikaci uvedená níže.

BOTOX musí aplikovat pouze lékaři s odpovídající kvalifikací a zkušenostmi s léčbou a s používáním požadovaných pomůcek.

Obecně platná optimální dávka a počet míst aplikace ve svalu nebyly pro všechny indikace pevně stanoveny. V těchto případech proto má lékař navrhnout individuální léčebný režim. Optimální dávku je třeba stanovit titrací, přičemž maximální doporučená dávka nesmí být překročena.

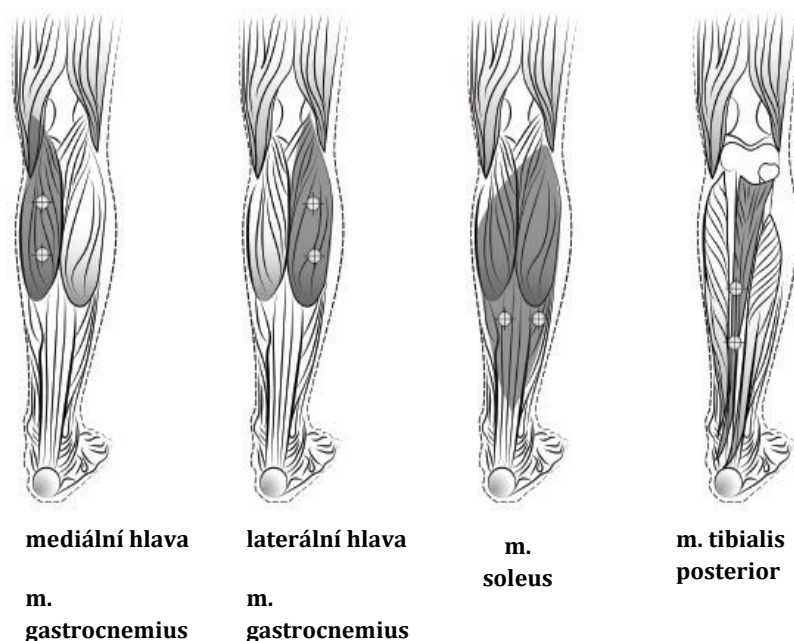
NEUROLOGICKÉ PORUCHY:

Fokální spasticita dolních končetin u pediatrických pacientů

Doporučená jehla: Sterilní jehla přiměřené velikosti. Délka jehly se má zvolit na základě polohy (místa aplikace) na svalu a hloubky vpichu.

Pokyny k podání: Doporučuje se lokalizace postižených svalů technikami jako jehlová elektromyografie (EMG), nervová stimulace nebo ultrazvuk. Podle místních doporučení lze před injekcí použít lokální anestezii nebo lokální anestezii v kombinaci s minimální nebo střední sedací. Bezpečnost a účinnost přípravku BOTOX v léčbě spasticity u dětí při celkové anestezii nebo hluboké sedaci/analgezií nebyly hodnoceny.

Následující obrázek ukazuje místa injekce při spasticitě dolních končetin u pediatrických pacientů.



Doporučená dávka:

Doporučená dávka k léčbě spasticity dolních končetin u pediatrických pacientů je 4 jednotky/kg až 8 jednotek/kg tělesné hmotnosti rozděleno mezi postižené svaly.

Dávkování přípravku BOTOX pro jednotlivé svaly při spasticitě dolních končetin u pediatrických pacientů:

Sval	BOTOX 4 jednotky/kg* (maximum jednotek pro každý sval)	BOTOX 8 jednotek/kg** (maximum jednotek pro každý sval)	Počet míst injekce
Povinné svaly kotníku			
Mediální hlava m. gastrocnemius	1 jednotka/kg (37,5 jednotek)	2 jednotky/kg (75 jednotek)	2
Laterální hlava m. gastrocnemius	1 jednotka/kg (37,5 jednotek)	2 jednotky/kg (75 jednotek)	2
m. soleus	1 jednotka/kg (37,5 jednotek)	2 jednotky/kg (75 jednotek)	2
m. tibialis posterior	1 jednotka/kg (37,5 jednotek)	2 jednotky/kg (75 jednotek)	2

* nebyla překročena celková dávka 150 jednotek

** nebyla překročena celková dávka 300 jednotek

Maximální celková dávka:

Celková dávka přípravku BOTOX podaná při léčebném sezení (při jednom ošetření) dolních končetin nemá překročit 8 jednotek/kg tělesné hmotnosti nebo 300 jednotek podle toho, která hodnota je nižší. Jestliže to ošetřující lékař považuje za vhodné, může se u pacienta zvážit opakované podání po vymizení účinku předchozí injekce, ne však dříve než za 12 týdnů od předcházející injekce. Při léčbě obou dolních končetin celková dávka nemá přesáhnout 10 jednotek/kg tělesné hmotnosti nebo 340 jednotek (podle toho, co je nižší hodnota) během 12týdenního intervalu.

Doplňující informace:

Léčba přípravkem BOTOX není určena jako náhrada za obvyklý režim rehabilitační péče. Klinické zlepšení obecně nastává během prvních dvou týdnů po aplikaci. Pokud předchozí léčebný účinek

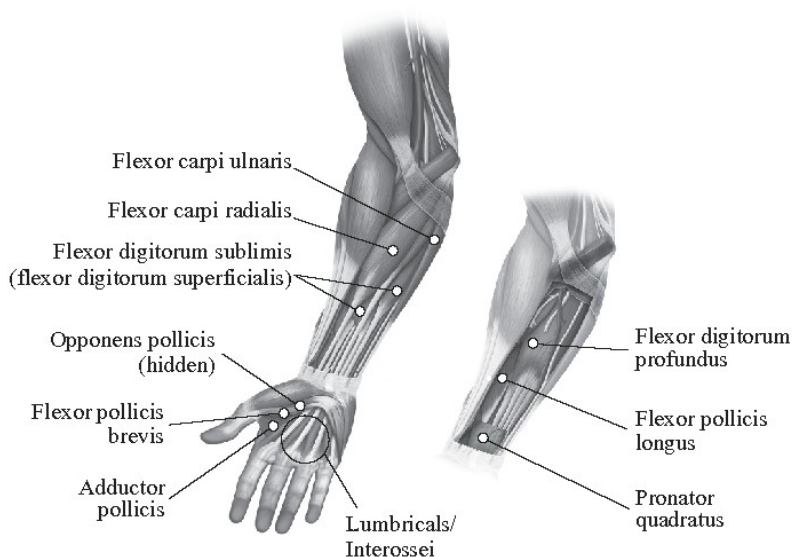
poklesne, aplikaci je třeba opakovat, ale ne častěji než každé tři měsíce.

Fokální spasticita horní končetiny vzniklá na podkladě cévní mozkové příhody u dospělých

Doporučená jehla: Sterilní jehla velikosti 25, 27 nebo 30 G. Délka jehly má být určena na základě umístění a hloubky svalu.

Pokyny k podání: K lokalizaci postižených svalů může být vhodné použít elektromyografickou kontrolu nebo techniku nervové stimulace či ultrazvuk. Aplikace injekcí přípravku BOTOX do více míst umožní rovnoměrný kontakt s inervační oblastí svalu, což je zvláště užitečné u velkých svalů.

Následující obrázek ukazuje místa injekce při spasticitě horních končetin u dospělých pacientů:



Doporučená dávka: Doporučená dávka k léčbě spasticity horních končetin u dospělých pacientů je až 240 jednotek rozdělených mezi postižené svaly, uvedené v následující tabulce. Nejvyšší dávka pro jednu léčbu je 240 jednotek.

Velikost dávky a počet vpichů je třeba individuálně upravit na základě velikosti, počtu a lokalizace postižených svalů, míry spasticity, přítomnosti lokální svalové slabosti a pacientovy reakce na předchozí léčbu.

Sval	Doporučená dávka; počet míst
Předloktí Pronator quadratus	10–50 jednotek; 1 místo
Zápěstí Flexor carpi radialis Flexor carpi ulnaris	15–60 jednotek; 1–2 místa 10–50 jednotek; 1–2 místa
Prsty/ruka Flexor digitorum profundus Flexor digitorum sublimis/superficialis Lumbricales*	15–50 jednotek; 1–2 místa 15–50 jednotek; 1–2 místa 5–10 jednotek; 1 místo

Interossei*	5–10 jednotek; 1 místo
Palec	
Adductor pollicis	20 jednotek; 1–2 místa
Flexor pollicis longus	20 jednotek; 1–2 místa
Flexor pollicis brevis	5–25 jednotek; 1 místo
Opponens pollicis	5–25 jednotek; 1 místo

* Při podání do m. lumbricales a/nebo m. interossei je maximální doporučená dávka 50 jednotek na jednu ruku.

Doplňující informace:

V kontrolovaných klinických studiích byli pacienti po jednorázové léčbě sledováni po dobu 12 týdnů. Zlepšení svalového napětí nastalo během 2 týdnů s tím, že maximální účinek byl obvykle patrný během 4–6 týdnů. V otevřené pokračovací studii byla většině pacientů další injekce aplikována po 12–16 týdnech, tedy ve chvíli, kdy účinek na svalový tonus zeslábl. Těmto pacientům byly aplikovány až 4 injekce s maximální celkovou dávkou až 960 jednotek během 54 týdnů. Uznali to ošetřující lékař za vhodné, opakované dávky mohou být podány, jakmile účinek předcházející injekce klesá, ne dříve než za 12 týdnů od podání předchozí injekce. Stupeň a charakter svalové spasticity v době podání opakované injekce může vést ke změně dávky přípravku BOTOX. Je třeba použít nejnižší účinnou dávku.

Fokální spasticita dolní končetiny vzniklá na podkladě cévní mozkové příhody u dospělých

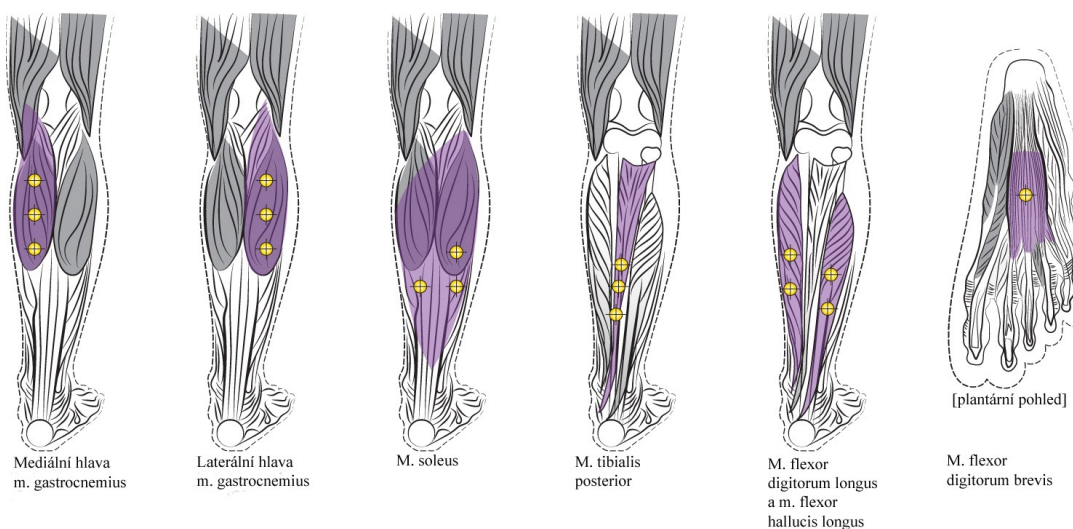
Doporučená jehla:

Sterilní jehla velikosti 25, 27 nebo 30 G. Délka jehly má být určena na základě umístění a hloubky svalu.

Pokyny k podání:

K lokalizaci postižených svalů může být vhodné použít elektromyografickou kontrolu nebo techniku nervové stimulace. Aplikace injekcí přípravku BOTOX do více míst umožní rovnoměrný kontakt s inervační oblastí svalu, což je zvláště užitečné u velkých svalů.

Následující obrázek ukazuje místa vpichu injekce u dospělých se spasticitou dolní končetiny:



Doporučená dávka:

Doporučená dávka pro léčbu dospělých se spasticitou dolní končetiny zahrnující kotník a nohu je 300 jednotek až 400 jednotek rozdělených mezi 6 svalů, uvedených v následující tabulce. Nejvyšší doporučená dávka pro jednu léčbu (jeden cyklus léčby) je 400 jednotek.

Dávky přípravku BOTOX do svalu u dospělých se spasticitou dolní končetiny:

Sval	Doporučená dávka Celková dávka; Počet míst
Gastrocnemius Mediální hlava Laterální hlava	75 jednotek; 3 místa 75 jednotek; 3 místa
Soleus	75 jednotek; 3 místa
Tibialis posterior	75 jednotek; 3 místa
Flexor hallucis longus	50 jednotek; 2 místa
Flexor digitorum longus	50 jednotek; 2 místa
Flexor digitorum brevis	25 jednotek; 1 místo

Doplňující informace: Pokud se zmenší klinický efekt injekce a považuje-li lékař za vhodné, může být u pacienta zvažena opakovaná aplikace injekce, ale ne dříve než za 12 týdnů po předchozí injekci.

Blefarospasmus/hemifaciální spasmus

Doporučená jehla: Sterilní jehla velikosti 27–30 G/0,40–0,30 mm.

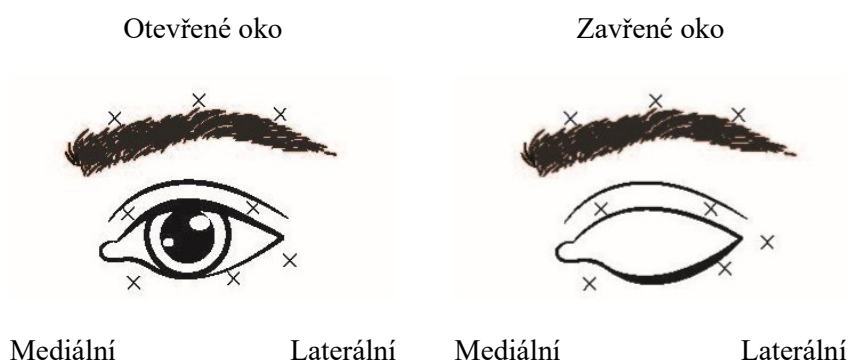
Pokyny k podání: Aplikaci není nutno provádět pod elektromyografickou kontrolou.

Doporučená dávka: Úvodní doporučená dávka je 1,25–2,5 jednotek aplikovaných do orbicularis oculi, mediálně a laterálně na horním víčku a pouze laterálně na dolním víčku. Může se aplikovat také do oblasti obočí, do m. orbicularis lateralis nebo do horní části tváře, pokud zde spasmus ruší vidění.

Maximální celková dávka: Počáteční dávka nemá překročit 25 jednotek na každé oko. Celková dávka při léčbě blefarospasmu nemá překročit 100 jednotek každých 12 týdnů.

Doplňující informace: Komplikace spojené s ptózou mohou být sníženy, pokud injekce není aplikována do blízkosti m. levator palpebrae superioris. Diplopii můžeme předejít, pokud se vyhneme aplikaci do mediální části dolního víčka, čímž se sníží difuze do m. inferior obliquus.

Následující obrázky znázorňují možná místa aplikace:



Efekt bývá obvykle patrný do tří dnů, maxima dosahuje za 1–2 týdny po podání. Účinnost každé aplikace trvá asi 3 měsíce, a poté lze léčbu

podle potřeby opakovat. Pokud je odpověď na úvodní léčbu nedostatečná, může být při opakovaném sezení dávka zvýšena až na dvojnásobek. Zvyšování dávky nad 5,0 jednotek do každého aplikačního místa je však málo přínosné. Léčba, která je prováděna častěji než každé 3 měsíce, nepřináší obvykle další výhody.

U pacientů s hemifaciálním spasmem nebo poruchami inervace n.VII se postupuje jako u unilaterálního blefarospasmu, injekce se aplikuje dle potřeby.

Cervikální dystonie

Doporučená jehla:

Jehla přiměřené velikosti (obvykle 25–30 G/0,50–0,30 mm).

Pokyny k podání:

Léčba cervikální dystonie v klinických studiích většinou představovala aplikaci injekce přípravku BOTOX do m. sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalenae, splenius capitis, semispinalis, longissimus a/nebo trapezius. Tento seznam není úplný a nezahrnuje všechny svaly zodpovědné za polohu hlavy, které může být třeba léčit.

Při výběru vhodné dávky je třeba zohlednit objem svalové hmoty a stupeň hypertrofie nebo atrofie. Vzorce svalové aktivity u cervikální dystonie se mohou samovolně změnit bez změn v klinických projevech dystonie.

V případě potíží při lokalizaci jednotlivých svalů je třeba injekce aplikovat pod elektromyografickou kontrolou.

Doporučená dávka:

V první léčebné kúře se nesmí aplikovat více než 200 jednotek a úprava následujících dávek závisí na prvotní reakci pacienta.

V úvodních kontrolovaných klinických studiích ke stanovení bezpečnosti a účinnosti u cervikální dystonie se dávky rekonstituovaného přípravku BOTOX pohybovaly v rozmezí od 140 do 280 jednotek. V novějších studiích se dávky pohybovaly v rozmezí od 95 do 360 jednotek (s průměrem přibližně 240 jednotek). Úvodní dávka u nových pacientů, stejně jako u každé jiné léčby, se má zahájit nejnižší účinnou dávkou. Do žádného místa nemá být podáno více než 50 jednotek. Do m. sternocleidomastoideus nemá být podáno více než 100 jednotek. Pro snížení incidence dysfagie se injekce nesmí aplikovat do m. sternocleidomastoideus oboustranně.

Maximální celková dávka:

Při jednom sezení nemá být překročena celková dávka 300 jednotek. Optimální počet míst vpichu závisí na velikosti svalu. Kratší interval léčby než 10 týdnů se nedoporučuje.

Doplňující informace:

Klinické zlepšení obecně nastává během prvních dvou týdnů po aplikaci. Maximální efekt většinou nastane za 6 týdnů po aplikaci. V klinických studiích existovala značná variabilita v délce účinku (od 2 do 33 týdnů) s typickou dobou účinnosti přibližně 12 týdnů.

Chronická migréna

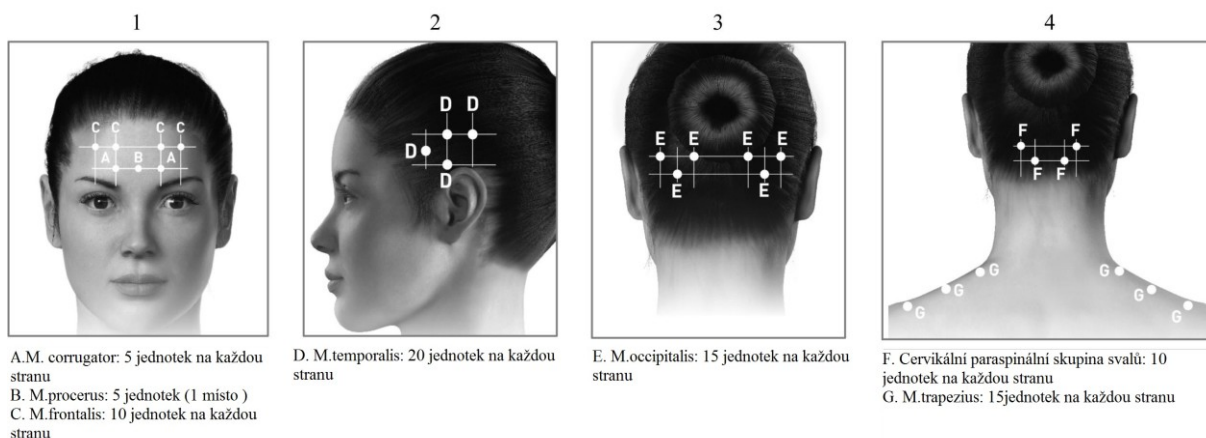
Doporučená jehla:

Sterilní jehla velikosti 30 G, doporučená délka 12–15 mm.

Pokyny k podání:

Injekce mají být rozděleny do 7 specifických svalových oblastí na hlavě/krku tak, jak je uvedeno v tabulce níže. U pacientů s extrémně silnými krčními svaly může být v oblasti krku použita delší jehla. S výjimkou m. procerus, který je aplikován v jednom bodě (uprostřed), mají být všechny ostatní svaly injikovány bilaterálně – polovina aplikačních míst má být na levé a polovina na pravé straně hlavy a krku. Pokud existuje/existují převažující lokalizace bolesti, pak mohou být podávány další injekce na jednu nebo obě strany až do 3 specifických svalů (m. occipitalis, m. temporalis a m. trapezius), a to až do maximální dávky na sval, jak je uvedeno v tabulce níže.

Následující schémata znázorňují aplikační místa injekce:



Následující schémata znázorňují doporučené svalové skupiny pro volitelné další injekce:



Doporučená dávka:

155–195 jednotek aplikovaných intramuskulárně (i.m.), a to v injekcích po 0,1 ml (5 U) do 31 až 39 injekčních bodů.

Dávkování přípravku BOTOX pro jednotlivé svaly v indikaci prevence chronické migrény:

	Doporučená dávka
Oblast hlavy a krku	Celkový počet jednotek (U) (počet míst*)
M. corrugator**	10 jednotek (2 místa)
M. procerus	5 jednotek (1 místo)
M. frontalis**	20 jednotek (4 místa)
M. temporalis**	40 jednotek (8 míst) až 50 jednotek (10 míst)
M. occipitalis**	30 jednotek (6 míst) až 40 jednotek (8 míst)

Cervikální paraspinální skupina svalů**	20 jednotek (4 místa)
M. trapezius**	30 jednotek (6 míst) až 50 jednotek (10 míst)
Rozmezí celkové dávky:	155 U až 195 U 31 až 39 injekčních míst

* 1 i.m. injekční místo = 0,1 ml = 5 jednotek (U) přípravku BOTOX (ředění 2ml).

** Dávka rozdělena bilaterálně.

Doplňující informace: Doporučené schéma následných aplikací je každých 12 týdnů. Použití přípravku BOTOX v indikaci prevence bolestí hlavy u dospělých s chronickou migrénou bylo posouzeno pro 5 cyklů nad 56 týdnů. Nejsou dostupné žádné dlouhodobé údaje o bezpečnosti a účinnosti po 5 cyklech léčby. Potřeba další léčby má být určena lékařem na základě individuální odpovědi pacienta.

PORUCHY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE:

Pacienti by v době léčby neměli trpět infekcí močových cest.

Pacientům mají být podána profylaktická antibiotika 1–3 dny před léčbou, v den léčby a 1–3 dny po léčbě.

Doporučuje se, aby pacienti přerušili antiagregační terapii nejpozději 3 dny před aplikací injekce. U pacientů podstupujících antikoagulační terapii je nutno podniknout příslušná opatření na snížení rizika krvácení.

Léčba dysfunkce močového měchýře za použití přípravku BOTOX má být provedena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou tohoto onemocnění (tj. urolog, urogynéolog).

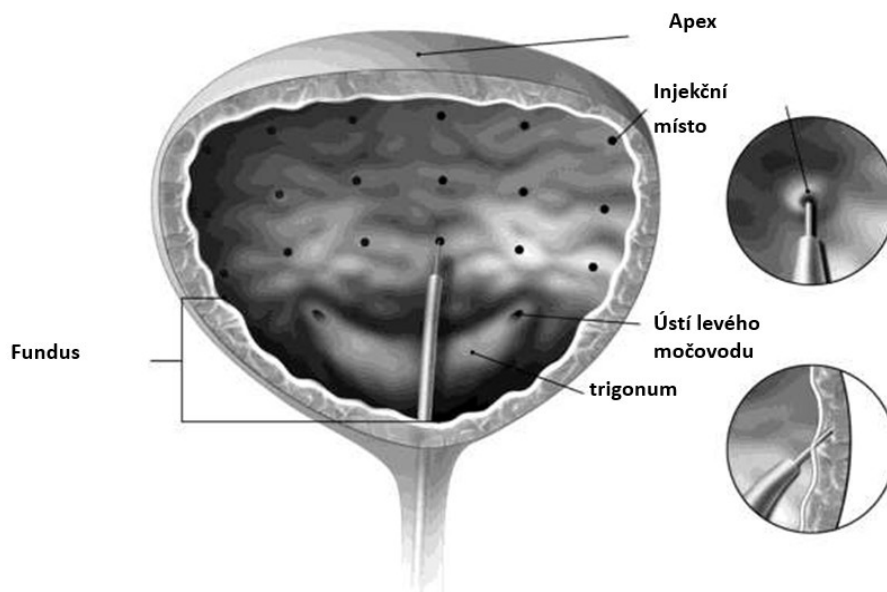
Hyperaktivní močový měchýř

Doporučená jehla: Může být použit flexibilní nebo rigidní cystoskop. Před zahájením aplikace injekce je třeba do injekční jehly natáhnout přibližně 1 ml rekonstituovaného přípravku BOTOX (podle délky jehly) kvůli odstranění veškerého vzduchu.

Pokyny k podání: Před injekcí lze dle místních obvyklých postupů provést intravesikální instilaci zředěného anestetika s obsahem sedativ nebo bez nich. Pokud se provádí instilace anestetik, močový měchýř se má před dalšími kroky injekční aplikace odsát a vypláchnout sterilním roztokem chloridu sodného.

Rekonstituovaný BOTOX (100 jednotek/10 ml) se aplikuje injekcí do svalu detruzoru mimo oblast trigona a fundu pomocí flexibilního nebo rigidního cystoskopu. Močový měchýř má být instilován dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného, aby se dosáhlo odpovídající vizualizace pro aplikaci injekce, nesmí však dojít k nadměrnému roztažení.

Jehla se zavádí přibližně 2 mm do detruzoru a 20 injekcí, každá o objemu 0,5 ml (celkový objem 10 ml) se aplikuje přibližně ve vzdálenosti 1 cm od sebe (viz nákres níže). V poslední injekci se aplikuje přibližně 1 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci, aby byla podána celková dávka. Po podání injekce se roztok chloridu sodného použitý na vizualizaci stěny močového měchýře nemá odsávat, aby pacienti před odchodem z kliniky mohli prokázat svou schopnost močit. Pacienta je nutno sledovat nejméně 30 minut po aplikaci injekce a dále dokud se sám spontánně nevymočí.



Doporučená dávka: Doporučená dávka je 100 jednotek přípravku BOTOX ve formě injekcí o objemu 0,5 ml (5 jednotek) do 20 míst detruzoru.

Doplňující informace: Klinické zlepšení nastává během 2 týdnů. Když u pacientů vymizí klinický účinek předchozí dávky, má se uvažovat o podání další injekce (medián délky působení přípravku ve 3. fázi klinické studie byl 166 dní, přibližně 24 týdnů na základě žádosti pacienta o opakování léčby), ne však dříve než po uplynutí 3 měsíců od předchozí injekce do močového měchýře.

Močová inkontinence způsobená neurogení hyperaktivitou detruzoru

Doporučená jehla: Může být použit flexibilní nebo rigidní cystoskop. Před zahájením aplikace injekce je třeba do injekční jehly natáhnout přibližně 1 ml roztoku (podle délky jehly) kvůli odstranění veškerého vzduchu.

Pokyny k podání: Před injekcí lze dle místních obvyklých postupů provést buď intravesikální instilaci zředěného anestetika (s obsahem sedativ nebo bez nich), nebo celkovou anestezii. Pokud se provádí instilace anestetik, močový měchýř se má před dalšími kroky injekční aplikace odsát a vypláchnout sterilním roztokem chloridu sodného.

Rekonstituovaný BOTOX (200 jednotek/30 ml) se aplikuje injekcí do svalu detruzoru mimo oblast trigona a fundu pomocí flexibilního nebo rigidního cystoskopu. Močový měchýř má být instilován dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného, aby se dosáhlo odpovídající vizualizace pro aplikaci injekce, nesmí však dojít k nadměrnému roztažení.

Jehla se zavádí přibližně 2 mm do detruzoru a 30 injekcí, každá o objemu 1 ml (celkový objem 30 ml) se aplikuje přibližně ve vzdálenosti 1 cm od sebe (viz nákres výše). V poslední injekci se aplikuje přibližně 1 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekci, aby byla podána celková dávka. Po podání injekcí se odsaje roztok chloridu sodného použitý na vizualizaci stěny močového

měchýře. Pacienta je nutno sledovat nejméně 30 minut po aplikaci injekce.

Doporučená dávka: Doporučená dávka je 200 jednotek přípravku BOTOX ve formě injekcí o objemu 1 ml (přibližně 6,7 jednotek) do 30 míst detruzoru.

Doplňující informace: Klinické zlepšení obecně nastává během 2 týdnů. Když u pacientů vymizí klinický účinek předchozí dávky, má se uvažovat o podání další injekce (medián délky působení přípravku BOTOX 200 jednotek ve 3. fázi klinické studie byl 256–295 dní (~36–42 týdnů)) na základě požadavku pacienta o opakování léčby, ne však dříve než po uplynutí 3 měsíců od předchozí injekce do močového měchýře.

PORUCHY KŮŽE A PODKOŽÍ:

Primární hyperhidróza axil

Doporučená jehla: Sterilní jehla velikosti 30 G.

Pokyny k podání: Hyperhidrotická oblast může být stanovena použitím standardních barvicích technik, jako je např. Minorův jodo-škrobový test.

Doporučená dávka: Aplikuje se 50 jednotek přípravku BOTOX intradermálně, v rovnoměrně rozdělených dávkách do více míst, která se nacházejí 1–2 cm od sebe v hyperhidrotické oblasti každé axily.

Maximální celková dávka: Dávky vyšší než 50 jednotek na axilu se nedoporučují. Injekce se nemají opakovat častěji než za 16 týdnů (viz bod 5.1).

Doplňující informace: Klinické zlepšení obecně nastává během prvního týdne po aplikaci. Pokud účinek předcházející injekce klesá a uzná-li to ošetřující lékař za vhodné, může být podána další dávka přípravku BOTOX.

Glabelární vrásky patrné při maximálním zamračení

Doporučená jehla: Sterilní jehla velikosti 30 G.

Pokyny k podání: Před aplikací injekce je zapotřebí palec nebo ukazováček pevně přitisknout pod okraj orbity, aby nedošlo k extravazaci pod okraj orbity. Jehla má během aplikace směřovat nahoru a do středu. Z důvodu snížení rizika ptózy není možné aplikovat injekce do oblasti levator palpebrae superioris, zejména u pacientů s většími komplexy obočí a depresoru (depressor supercilii). Injekce do musculus corrugator je třeba aplikovat do centrální části tohoto svalu, alespoň 1 cm nad obloukem obočí.

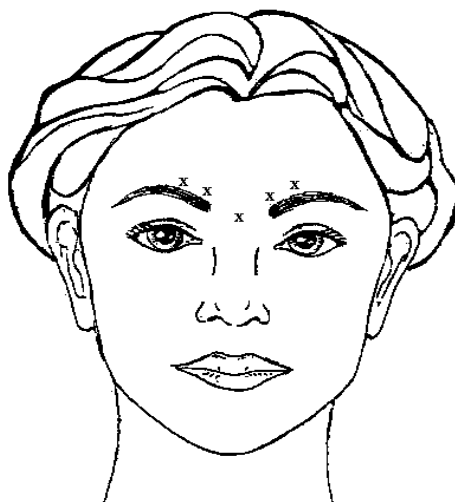
Při injekční aplikaci přípravku BOTOX do svislých vrásek mezi obočím, známých také jako glabelární vrásky, je třeba dbát na to, aby nedošlo k aplikaci do krevní cévy, viz bod 4.4.

Glabelární vrásky vznikají zvýšenou aktivitou musculus corrugator a musculus orbicularis oculi. Tyto svaly pohybují obočím mediálně. Musculus procerus a musculus depressor supercilii táhnou obočí dolů. Tím se vytváří zamračený nebo vráscitý výraz.

Umístění, velikost a využívání svalů se individuálně značně liší. Vrásky navozené výrazem tváře vznikají kolmo ke směru účinku

kontrahovaných obličejových svalů. Potřebná dávka pro odstranění vrásek je určena celkovým pozorováním schopnosti pacienta aktivovat povrchové svaly, do kterých má být injekce aplikována.

Obrázek 1:



Doporučená dávka: Do každého z 5 injekčních míst se aplikuje 0,1 ml (4 jednotky): (viz Obrázek 1) 2 injekce do každého musculus corrugator a 1 injekce do musculus procerus do celkové dávky 20 jednotek.

Doplňující informace: Ke zlepšení vzhledu svislých vrásek mezi obočím (glabelární vrásky) dochází obecně do jednoho týdne po ošetření. Byla prokázána účinnost po dobu až 4 měsíců. Intervaly mezi jednotlivými ošetřeními nemají být kratší než tři měsíce. V případě, že je léčba po opakovaných injekcích neúspěšná nebo účinek nedostatečný, je třeba hledat alternativní metody léčby.

Bezpečnost a účinnost opakovaného podání přípravku BOTOX, delšího než 12 měsíců, nebyly hodnoceny.

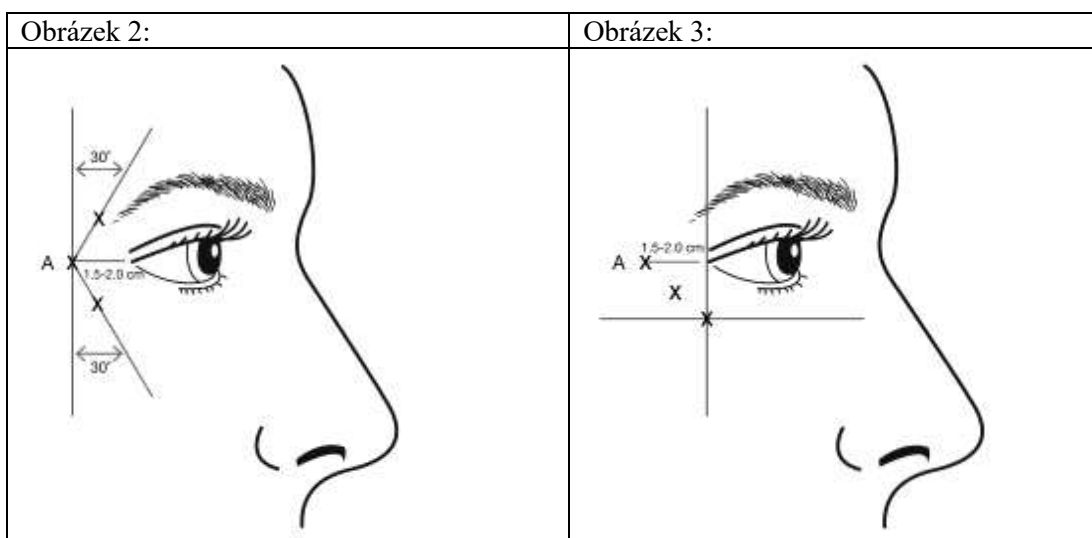
Vějířkovité vrásky patrné při širokém úsměvu

Doporučená jehla: Sterilní jehla velikosti 30 G

Pokyny k podání: Aby se snížilo riziko ptózy víčka, nesmí být překročena dávka 4 jednotky do jednoho injekčního místa a rovněž tak nesmí být překročen počet injekčních míst. Navíc má být injekce vedena temporálně k okraji orbity tak, aby byla zajištěna bezpečná vzdálenost od svalů, které jsou odpovědné za elevaci víčka.

Při aplikaci injekce držte zkosený hrot jehly směrem vzhůru a od oka. První injekce (A) má být aplikována asi 1,5 až 2,0 cm temporálně do laterálního očního koutku a temporálně do orbitální hrany. Následná místa aplikace injekce budou záviset na tom, zda vrásky v oblasti kolem očí jsou nad a pod laterálním očním koutkem (obrázek č. 2) nebo primárně pod laterálním očním koutkem (obrázek č. 3).

Opatrnost je třeba věnovat zajištění toho, aby BOTOX nebyl aplikován v injekci do krevní cévy během aplikace injekce u vějířkovitých vrásek patrných při širokém úsměvu, viz bod 4.4.



Doporučená dávka:

Objem 0,1 ml (4 U) se injekčně aplikuje do 3 míst na každé straně (celkem 6 míst aplikace injekce) do laterálního m. orbicularis oculi s celkovou dávkou 24 U v celkovém objemu 0,6 ml (12 U na každou stranu).

Pro současnou léčbu s glabelárními vráskami patrnými při maximálním zamračení je dávka 24 U pro vějířkovité vrásky kolem očí, které jsou patrné při širokém úsměvu, a 20 U pro glabelární vrásky (viz instrukce pro podávání u glabelárních vrásek a obrázek č. 1) s celkovou dávkou 44 U v celkovém objemu 1,1 ml.

Doplňující informace:

Ke zlepšení závažnosti vějířkovitých vrásek kolem očí, patrných při širokém úsměvu při hodnocení pacientem došlo během jednoho týdne po léčbě. Efekt byl prokázán v průměru po dobu 4 měsíců po aplikaci injekce.

Intervaly mezi jednotlivými ošetřeními nemají být kratší než tři měsíce.

Bezpečnost a účinnost opakovaného podání přípravku BOTOX, delšího než 12 měsíců, nebyly hodnoceny.

Vrásky na čele, patrné při maximálním zvednutí obočí

Doporučená jehla:

Sterilní jehla velikosti 30 G

Pokyny k podání:

K určení místa vhodného k aplikaci injekce do frontálního svalu vyhodnoťte celkový vztah mezi velikostí čela pacienta a rozložením aktivity frontálního svalu.

Následné horizontální léčebné řady lokalizujte lehkým pohmatem čela v klidu a při maximálně zvednutém obočí:

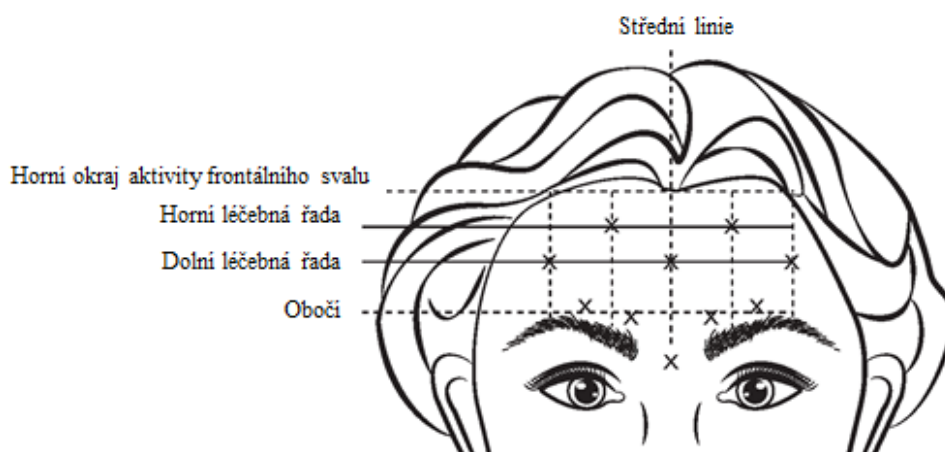
- Horní okraj aktivity frontálního svalu: přibližně 1 cm nad nejhořejším záhybem čela
- Dolní léčebná řada: uprostřed mezi horním okrajem aktivity frontálního svalu a obočím, nejméně 2 cm nad obočím

- Horní léčebná řada: uprostřed mezi horním okrajem aktivity frontálního svalu a dolní léčebnou řadou

5 injekcí se má aplikovat do průsečíku horizontálních léčebných řad s následujícími vertikálními body:

- V dolní léčebné řadě ve střední linii obličeje a 0,5–1,5 cm mediálně od palpované temporální spojovací linie (temporální hřeben); opakujte na druhé straně.
- V horní léčebné řadě, uprostřed mezi laterálním a mediálním místem v dolní léčebné řadě; opakujte na druhé straně.

Obrázek 4:



Je zapotřebí opatrnost, aby se zajistilo, že BOTOX není podán do krevní cévy, pokud je aplikován při vráskách na čele patrných při maximálně zvednutém obočí (viz bod 4.4).

Doporučená dávka:

Do každého z 5 míst podání ve frontálním svalu se aplikuje objem 0,1 ml (4 jednotky), s celkovou dávkou 20 jednotek v celkovém objemu 0,5 ml (viz obrázek 4).

Celková dávka pro léčbu vrásek na čele (20 jednotek) ve spojení s glabelárními vráskami (20 jednotek) je 40 jednotek/1,0 ml.

Pro současnou léčbu s glabelárními vráskami a vějířkovitými vráskami je celková dávka 64 jednotek sestávající z 20 jednotek pro vrásky na čele, 20 jednotek pro glabelární vrásky (viz Doporučená dávka pro glabelární vrásky a obrázek 1) a 24 jednotek pro vějířkovité vrásky (viz Doporučená dávka pro vějířkovité vrásky a obrázky 2 a 3).

Doplňující informace:

Léčebné intervaly nemají být častější než každé 3 měsíce.

Bezpečnost a účinnost opakovaných injekcí přípravku BOTOX pro léčbu vrásek na čele po dobu delší než 12 měsíců nebyly hodnoceny.

VŠECHNY INDIKACE

V případě léčebného selhání po prvním sezení, např. nepřítomnost signifikantního klinického zlepšení proti výchozímu stavu za měsíc po léčbě, je potřeba dodržet následující postup:

- klinické ověření účinku toxinu na příslušný sval, které může zahrnovat elektromyografické vyšetření u specialisty;
- analýza příčin selhání, např. špatný výběr svalů, nedostatečná dávka, špatná injekční technika, výskyt fixní kontraktury, příliš oslabený svalový antagonist, tvorba toxin-neutralizujících protilátek;
- přehodnocení vhodnosti léčby botulotoxinem typu A;
- pokud první léčebná kúra nebyla spojena s výskytem nežádoucích účinků, zahajte další léčbu podle následujícího doporučení: i) upravte dávku, přičemž vezměte v úvahu důvody selhání předcházející léčby; ii) použijte EMG a iii) zachovejte tříměsíční interval mezi dvěma léčebnými kúrami.

V případě léčebného selhání nebo oslabení účinku opakovaně podávaných injekcí se mají použít alternativní léčebné metody.

Při léčbě dospělých pacientů, včetně současné léčby více indikací, maximální kumulativní dávka nesmí přesáhnout 400 jednotek v průběhu 12týdenního intervalu.

4.3 Kontraindikace

BOTOX ve všech indikacích je kontraindikován:

- u osob se známou hypersenzitivitou na botulotoxin typ A nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- při přítomnosti infekce v navrhovaném místě (místech) aplikace.

BOTOX v indikaci léčba poruch močového měchýře je kontraindikován i v následujících případech:

- u pacientů s infekcí močových cest v době léčby,
- u pacientů s akutní retencí moči v době léčby, u kterých se běžně neprovádí katetrizace,
- u pacientů, kteří nejsou ochotni či schopni zahájit poléčebnou katetrizaci, pokud je třeba.

BOTOX v kosmetické indikaci je kontraindikován i v následujícím případě:

- u pacientů s myasthenia gravis nebo Lambertovým-Eatonovým syndromem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nesmí se překračovat doporučené dávkování ani zkracovat doporučené intervaly mezi aplikacemi vzhledem k možnosti předávkování, nadměrné svalové slabosti, vzdálenému šíření toxinu a tvorbě neutralizačních protilátek. Počáteční dávkování u pacientů dosud neléčených přípravkem BOTOX má být zahájeno s nejnižší doporučenou dávkou pro specifickou indikaci.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Lékaři i pacienti si mají být vědomi toho, že se mohou objevit nežádoucí účinky, přestože byla předchozí injekce dobře tolerována. Opatrnosti je tedy třeba v případě každé aplikace.

Byly hlášeny nežádoucí účinky související se šířením toxinu do vzdálených míst od místa podání (viz bod 4.8), které měly někdy za následek úmrtí a které byly v některých případech spojeny s dysfagií, pneumonií a/nebo značnou tělesnou slabostí. Tyto symptomy jsou v souladu s mechanismem účinku botulotoxinu a byly hlášeny po hodinách až týdnech po aplikaci injekce. Riziko vzniku symptomů je pravděpodobně nejvyšší u pacientů, kteří trpí jiným základním onemocněním nebo doprovodným onemocněním, takže mají predispozice k rozvoji těchto příznaků, a to včetně dětí a dospělých léčených pro spasticitu a léčených vysokými dávkami.

U pacientů léčených terapeutickými dávkami se může projevit nadměrná svalová slabost.

S opatrností mají být léčeni starší a oslabení pacienti. Obecně v klinických studiích s přípravkem BOTOX nebyly prokázány rozdíly v odpovědi mezi staršími a mladšími pacienty. Dávka pro staršího pacienta se má volit s opatrností, obvykle začíná na spodním konci dávkovacího rozmezí.

Před zahájením léčby přípravkem BOTOX má být u každého pacienta zvážen poměr přínosu a rizika.

Dysfagie byla hlášena též po aplikaci do jiných míst než krčních svalů (viz bod 4.4 – cervikální dystonie).

BOTOX má být používán s mimořádnou opatrností a pod zvýšeným dohledem u pacientů se subklinickými nebo klinickými známkami poruch neuromuskulárního přenosu: např. myasthenia gravis nebo Lambertovým-Eatonovým syndromem, u pacientů s periferním neuropatickým onemocněním (např. amyotrofickou laterální sklerózou nebo motorickou neuropatií) a u pacientů se základními neurologickými onemocněními. Tito pacienti mají zvýšenou citlivost k přípravku BOTOX, a to i při aplikaci terapeutických dávek, což může vyvolat nadměrnou svalovou slabost a zvýšené riziko výskytu klinicky významných systémových nežádoucích účinků, včetně závažné dysfagie a respiračních poruch. U takových pacientů je nutné botulotoxinové přípravky používat pouze za dohledu specialisty a pouze v případě, že přínos léčby převáží její rizika. Pacienty s dysfagií a aspirací v anamnéze je nutno léčit s mimořádnou opatrností.

Pacienti nebo jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, aby vyhledali okamžitě lékařskou pomoc, pokud se objeví poruchy polykání, řeči nebo dýchání.

Podobně jako v jiných případech léčby, která umožňuje zvýšení aktivity po ošetření, mají pacienti, kteří před léčbou vedli sedavý způsob života, zahajovat aktivity postupně.

Před podáním přípravku BOTOX je nutné znát všechny důležité anatomické vztahy a změny způsobené dřívějšími operačními výkony a je zapotřebí vyhnout se aplikaci injekcí do citlivých anatomických struktur.

Po aplikaci přípravku BOTOX do oblasti blízko hrudníku byl hlášen s injekční procedurou spojený pneumotorax. Opatrnost se vyžaduje při injekci aplikované v blízkosti plic (zejména pak plicních vrcholů) a do dalších citlivých anatomických struktur.

U pacientů, kterým byl BOTOX injekčně aplikován v neschválené indikaci přímo do slinných žláz, do oblasti oro-linguálně-faryngeální a do jícnu a žaludku, byly hlášeny závažné nežádoucí účinky včetně fatálních následků. Někteří z těchto pacientů měli preexistující dysfagii nebo významnou slabost.

Vzácně byly hlášeny závažné a/nebo okamžité hypersensitivní reakce včetně anafylaxe, sérové nemoci, kopřivky, otoku měkkých tkání a dyspnoe. Některé z těchto reakcí byly hlášeny po použití přípravku BOTOX samotného nebo v kombinaci s použitím jiných přípravků, které vyvolávají podobné nežádoucí reakce. Pokud se objeví taková reakce, podání musí být přerušeno a je potřeba zahájit příslušnou terapii, jako je okamžité podání epinephrinu. Je znám jeden případ anafylaktického šoku, kdy pacient zemřel po injekční aplikaci přípravku BOTOX nesprávně naředěného 5 ml 1% lidokainu.

Stejně jako u ostatních injekčních aplikací může dojít k poškození v souvislosti s aplikací. Injekce může způsobit infekci v místě vpichu, bolest, zánět, parestézii, sníženou citlivost, citlivost na dotek, otok, erytém a/nebo krvácení/podlitiny. Bolest a/nebo strach z aplikace jehlou mohou vyvolat vasovagální odpověď, např. synkopu, hypotenzi atd.

Opatrnost při použití přípravku BOTOX je nutná, pokud je v místě plánovaného vpichu přítomen zánět, nebo je přítomna výrazná slabost nebo atrofie v cílovém svaly. Zvýšená opatrnost při použití přípravku BOTOX je také nutná u pacientů s periferním neuropatickým onemocněním (např. amyotrofickou laterální sklerózou nebo motorickou neuropatií).

Po podání přípravku BOTOX byly také hlášeny nežádoucí účinky, týkající se kardiovaskulárního systému, včetně arytmií a infarktu myokardu, některé s letálním koncem. Někteří z těchto pacientů měli rizikové predispozice včetně kardiovaskulárního onemocnění.

Byl hlášen nový nebo opakovaný výskyt záchvatů, obvykle u pacientů, kteří mají k výskytu těchto stavů predispozici. Přesný vztah k injekcím botulotoxinu nebyl u těchto případů stanoven. U dětí byly tyto události hlášeny především u pacientů léčených pro spasticitu spojenou s dětskou mozkovou obrnou.

Tvorba neutralizujících protilátek proti botulotoxinu typu A může snížit účinnost léčby přípravkem BOTOX, a to inaktivací biologické aktivity toxinu.

Výsledky z některých studií ukazují, že použití přípravku BOTOX v příliš častých nebo vysokých dávkách může vést k zvýšené tvorbě protilátek. V případě potřeby je možné riziko tvorby protilátek minimalizovat aplikací injekce nejnižší účinné dávky v nejdelším klinicky indikovaném intervalu mezi injekcemi.

Fluktuace klinického stavu během opakovaného použití přípravku BOTOX (stejně jako u všech botulotoxinů) mohou být důsledkem odlišných postupů rekonstituce přípravku, intervalů mezi injekcemi, svalů, do kterých je přípravek aplikován, a mírných rozdílů v hodnocení účinnosti, které jsou dané použitými metodami biologického testování.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BOTOX v indikacích jiných, než jsou popsány pro pediatrickou populaci v bodě 4.1, nebyly dosud stanoveny. Po uvedení přípravku na trh bylo u pediatrických pacientů se současným výskytem dalších onemocnění, především s mozkovou obrnou, velmi vzácně hlášeno možné šíření toxinu do míst vzdálených místu podání. Obecně platí, že byla u těchto případů použita vyšší než doporučená dávka (viz bod 4.8).

Spontánně byly hlášeny vzácné případy úmrtí po aplikaci botulotoxinu u dětí s těžkou mozkovou obrnou, někdy spojené s aspirační pneumonií, včetně případů, kdy byl BOTOX použit v neschválené indikaci (např. oblast krku). Mimořádná opatrnost při použití přípravku BOTOX je nutná u pediatrických pacientů s výrazným neurologickým postižením, dysfagií nebo anamnézou nedávno proběhlé aspirační pneumonie nebo plicního onemocnění.

Při léčbě pacientů se špatným zdravotním stavem je třeba individuálně zvážit poměr přínosu a rizika léčby.

NEUROLOGICKÉ PORUCHY:

Fokální spasticita kotníku a nohy spojená s dětskou mozkovou obrnou a fokální spasticita kotníku, nohy, zápěstí a ruky u dospělých po cévní mozkové příhodě

Při léčbě fokální spasticity byl BOTOX sledován pouze ve spojení se standardní péčí a není určen jako náhrada těchto léčebných metod. Není pravděpodobné, že by BOTOX zlepšoval rozsah pohybu u kloubů poškozených fixními kontrakturami.

BOTOX nemá být použit pro léčbu fokální spasticity horní končetiny (ruka a zápěstí) a dolní končetiny (kotník a noha) vzniklé na podkladě cévní mozkové příhody u dospělých pacientů, pokud se neočekává, že léčba bude mít za následek snížení svalového tonu a tím zlepšení svalové funkce (např. zlepšení chůze), nebo zlepšení symptomů (např. snížení bolesti) nebo usnadnění péče. U spasticity dolní končetiny může být zlepšení aktivní funkce limitováno, jestliže je léčba přípravkem BOTOX

zahájena déle než 2 roky po cévní mozkové příhodě nebo u pacientů s méně závažnou spasticitou kotníku (Modified Ashworth Scale (MAS) < 3).

Opatrnosti je třeba při léčbě dospělých pacientů se spasticitou vzniklou na podkladě cévní mozkové příhody, u kterých hrozí zvýšené riziko pádu.

- BOTOX je třeba použít s opatrností pro léčbu fokální spasticity horní končetiny (zápěstí a ruka) a dolní končetiny (kotník a noha) u starších pacientů po cévní mozkové příhodě s významnou komorbiditou a léčba má být zahájena, pouze pokud převažuje prospěch léčby nad jejími potenciálními riziky.
- BOTOX má být použit k léčbě spasticity horní a/nebo dolní končetiny vzniklé na podkladě cévní mozkové příhody pouze po zvážení zdravotnickým pracovníkem, který má zkušenosti v rehabilitaci pacientů po cévní mozkové příhodě.

Po uvedení přípravku na trh byly po léčbě botulotoxinem hlášeny případy úmrtí (někdy spojené s aspirační pneumonií) a vzdálené šíření toxinu u dětí s přidruženými chorobami, především s dětskou mozkovou obrnou. Viz upozornění v bodě 4.4 „Pediatrická populace“.

Blefarospasmus

Snížená četnost mrkání po injekci botulinového toxinu do m. orbicularis může vést ke snížení ochrany rohovky, trvalému poškození epitelu a tvorbě ulcerace rohovky, obzvláště u pacientů s poruchou nervu VII. Je třeba zajistit pečlivé vyšetření citlivosti rohovky u dříve operovaných očí, vyhnout se aplikaci do dolního víčka, aby nedošlo k ektropiu, okamžitě a důkladně léčit každý defekt rohovkového epitelu. Tato léčba může zahrnovat aplikaci ochranných kapek, mastí, terapeutických měkkých kontaktních čoček nebo zakrytí oka přelepením nebo jiným způsobem.

V měkkých tkáních víčka mohou vznikat ekchymózy. Ty mohou být minimalizovány působením jemného tlaku na místo vpichu bezprostředně po injekci.

Vzhledem k anticholinergní aktivitě botulotoxinu je třeba dbát zvýšené opatrnosti při léčbě pacientů s rizikem glaukomu s uzavřeným úhlem, včetně pacientů s anatomicky úzkým úhlem.

Cervikální dystonie

Pacienti s cervikální dystonií mají být informováni o možném vzniku dysfagie, která může být mírná, ale i závažná. Dysfagie může přetrvávat dva až tři týdny, ale byl hlášen případ trvání i pět měsíců po injekci. Důsledkem dysfagie je možnost aspirace, dyspnoe a příležitostně potřeba výživy sondou. Ve vzácných případech byla po dysfagii hlášena aspirační pneumonie a úmrtí.

Riziko vzniku dysfagie může být sníženo omezením dávky aplikované do m. sternocleidomastoideus na méně než 100 jednotek. U pacientů s nižší svalovou hmotou v oblasti krku nebo u pacientů, kterým je aplikována injekce bilaterálně do musculus sternocleidomastoideus, bylo hlášeno vyšší riziko dysfagie. Dysfagie se přisuzuje šíření toxinu do esofageálních svalů. Aplikace do levator scapulae může být spojena se zvýšením rizika respirační infekce a dysfagie.

Dysfagie může přispět k zhoršenému příjmu potravy i vody a k následnému snížení váhy a dehydrataci. U pacientů se subklinickou dysfagií může být zvýšeno riziko vážnějšího průběhu dysfagie po injekci přípravku BOTOX.

Chronická migréna

Bezpečnost a účinnost při použití u prevence chronické migrény nebyly u pacientů s epizodickou migrénou (bolesti hlavy méně než 15 dní v měsíci) dosud stanoveny.

PORUCHY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE:

Při provádění cystoskopie je nutno postupovat s náležitou opatrností.

U pacientů bez katetrizace se má stanovit do 2 týdnů po léčbě objem postmikčního rezidua a dále pravidelně až po dobu 12 týdnů dle potřeb léčby. Pacienti mají být poučeni, aby v případě obtíží při močení kontaktovali svého lékaře. V případě potřeby může být nutné provést katetrizaci.

Hyperaktivní močový měchýř

Muži s diagnózou hyperaktivního močového měchýře a příznaky obstrukce močových cest nemají být léčeni přípravkem BOTOX.

Močová inkontinence způsobená neurogenní hyperaktivitou detruzoru

V souvislosti se zákrokem se může vyskytnout autonomní dysreflexie. Může vyžadovat okamžitou lékařskou pomoc.

PORUCHY KŮŽE A PODKOŽÍ:

Primární hyperhidróza axil

K vyloučení případů sekundární hyperhidrózy (např. hypertyreóza, feochromocytom) je třeba odebrat zdravotní anamnézu a provést fyzikální vyšetření a případně další specifická vyšetření. To umožní vyhnout se symptomatické léčbě hyperhidrózy bez diagnózy nebo léčby základního onemocnění.

Svislé vrásky mezi obočím, které jsou patrné při maximálním zamračení, a/nebo vějířkovité vrásky patrné při širokém úsměvu a/nebo vrásky na čele patrné při maximálním zvednutí obočí

Po rekonstrukci je BOTOX možné použít pouze k jedné aplikaci injekce (injekcí) u jednoho pacienta. Zbytek nepoužitého přípravku musí být zlikvidován, tak, jak je popsáno v bodě 6.6. Zvláštní opatření jsou třeba pro přípravu a podávání přípravku, jakož i pro inaktivaci a likvidaci zbývajících nepoužitého roztoku (viz bod 6.6).

Použití přípravku BOTOX v kosmetické indikaci se nedoporučuje u pacientů ve věku do 18 let. U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené údaje z klinických studií fáze 3.

Je třeba zajistit, aby BOTOX nebyl aplikován do krevního řečiště, a to jak v případě aplikace do svislých vrásek mezi obočím, které jsou patrné při maximálním zamračení, tak při aplikaci do vějířovitých vrásek, které jsou patrné při širokém úsměvu, nebo při aplikaci do vrásek na čele, které jsou patrné při maximálním zvednutí obočí, viz bod 4.2. Po léčbě může hrozit riziko ptózy očního víčka, viz bod 4.2 ohledně návodu k aplikaci injekcí a minimalizace tohoto rizika.

Zvýšená opatrnost při kosmetickém použití přípravku BOTOX je nutná u pacientů s kožními zánětlivými projevy v místě aplikace, zřetelnou faciální asymetrií, ptózou, dermatochalazií, hlubokými kožními jizvami nebo kůží se zvýšenou produkcí mazu, protože tito pacienti nebyli zařazeni do 3. fáze klinických studií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek botulotoxinu může být teoreticky potencován aminoglykosidovými antibiotiky, spektinomycinem nebo jinými přípravky, které zasahují do neurosvalového přenosu (např. nervosvalové blokátory).

Důsledek podání různých sérotypů botulotoxinu ve stejnou dobu nebo během několika měsíců není znám. Podání dalšího botulotoxinu před odezněním účinků dříve podaného botulotoxinu může vyvolat nadměrnou nervosvalovou slabost.

Žádné studie interakcí nebyly provedeny. Nebyly hlášeny žádné klinicky významné interakce.

Pediatrická populace

Žádné studie interakcí u dětí nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje o použití botulotoxinu typu A u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Není známé možné riziko pro lidi. BOTOX nemá být používán během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda se BOTOX vylučuje do lidského mateřského mléka. V období kojení se nedoporučuje BOTOX používat.

Fertilita

Nejsou k dispozici odpovídající údaje o účincích používání botulotoxinu typu A na fertilitu u žen ve fertilním věku. Studie na potkaních samcích a samicích prokázaly snížení fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie týkající se účinku na schopnost řídit a používat stroje. BOTOX však může způsobovat astenii, svalovou slabost, závratě a poruchy vidění, které mohou mít vliv na řízení.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecně

V kontrolovaných klinických studiích byly nežádoucí účinky, které podle hodnotitelů souvisí s aplikací přípravku BOTOX, hlášeny u 35 % pacientů s blefarospasmem, 28 % s cervikální dystonií, 8 % s dětskou spasticitou a 11 % s primární hyperhidrózou axil. Nežádoucí účinky zaznamenalo 16 % pacientů s fokální spasticitou horní končetiny spojenou s cévní mozkovou příhodou a 15 % pacientů s fokální spasticitou dolní končetiny na podkladě cévní mozkové příhody. V klinických studiích zaměřených na hyperaktivní močový měchýř byl výskyt nežádoucích účinků u 26 % pacientů při první léčbě a u 22 % při druhé léčbě. V klinických studiích zaměřených na neurogení hyperaktivitu detruzoru u dospělých byl výskyt nežádoucích účinků u 32 % pacientů při první léčbě s poklesem na 18 % při druhé léčbě. U neurogení hyperaktivity detruzoru u pediatrických pacientů byl výskyt u 6,2 % pacientů při první léčbě. V klinických studiích zaměřených na chronickou migrénu byl výskyt u 26 % pacientů při první léčbě s poklesem na 11 % při druhé léčbě.

Na základě údajů z kontrolovaných klinických studií lze výskyt nežádoucích reakcí po léčbě glabelárních vrásek přípravkem BOTOX očekávat u 23,5 % (placebo: 19,2 %) pacientů.

V léčebném cyklu 1 z klinických studií u vrásek na čele patrných při maximálně zvednutém obočí byly nežádoucí příhody považované zkoušejícím lékařem za související s přípravkem BOTOX hlášeny u 20,6 % pacientů léčených dávkou 40 jednotek (20 jednotek do frontálního svalu s 20 jednotkami do glabelárního komplexu) a u 14,3 % pacientů léčených dávkou 64 jednotek (20 jednotek do frontálního svalu s 20 jednotkami do glabelárního komplexu a 24 jednotkami do oblastí vějířkovitých vrásek) v porovnání s 8,9 % u pacientů, kteří dostali placebo.

Tyto nežádoucí reakce mohou souviset s léčbou, injekční technikou nebo s oběma těmito faktory.

Nežádoucí účinky se obecně objevily během několika prvních dní po injekci a byly přechodné, mohou však přetrvávat měsíce a ve vzácných případech i déle.

Lokální svalová slabost představuje očekávané farmakologické působení botulotoxinu ve svalové tkáni. Nicméně, byla hlášena slabost ve svalech přilehlých a/nebo vzdálenějších od místa vpichu injekce. Blefaroptóza, která vznikla v důsledku kosmetického použití na glabelární vrásky a která může souviset s injekční technikou, souvisí s farmakologickým účinkem přípravku BOTOX.

Stejně jako u jiných injekčních postupů může být výkon spojen s místní bolestí, zánětem, hypoestézií, citlivostí, opuchnutím nebo otokem, erytémem, lokalizovanou infekcí, krvácením nebo modřinami v důsledku injekčního podání. Bolest a/nebo strach, související s injekcí, mohou způsobit vaso-vagální reakce, např. přechodné symptomatické snížení krevního tlaku nebo mdloby. Po injekci botulotoxinu byla také hlášena horečka a chřipkový syndrom.

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Seznamy nežádoucích účinků uvedené níže se liší v závislosti na části těla, kam se vpichuje injekce přípravku BOTOX.

NEUROLOGICKÉ PORUCHY:

Fokální spasticita dolních končetin u pediatrických pacientů

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Porucha chůze, bolest v místě vpichu
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Vymknutí vazů, abraze kůže

Fokální spasticita horní končetiny vyvolaná cévní mozkovou příhodou u dospělých

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Bolest končetin, svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, periferní otok

Nebyla pozorována žádná změna v celkovém bezpečnostním profilu při opakovaném podání.

Fokální spasticita dolní končetiny na podkladě cévní mozkové příhody u dospělých

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Artralgie, muskuloskeletální ztuhlost, svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Periferní otok

Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Pád
--	-------	-----

Nebyla pozorována žádná změna v celkovém bezpečnostním profilu po opakovaném podání.

Blefarospasmus/hemifaciální spasmus a přidružená dystonie

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Méně časté	Závratě, faciální paréza, faciální obrna
Poruchy oka	Velmi časté	Ptóza očního víčka
	Časté	Keratitis punctata, lagofthalmus, suché oko, fotofobie, podráždění a zvýšená tvorba slz
	Méně časté	Keratitis, ektropium, diplopie, entropium, poruchy vidění, rozostřené vidění
	Vzácné	Otok očního víčka
	Velmi vzácné	Ulcerózní keratitida, defekt rohovkového epitelu, perforace rohovky
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Ekchymóza
	Méně časté	Vyrážka/dermatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Podráždění, otok obličeje
	Méně časté	Únava

Cervikální dystonie

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Časté	Rýma, infekce horních cest dýchacích
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě, hypertonie, hypostézie, ospalost a bolest hlavy
Poruchy oka	Méně časté	Diplopie, ptóza očního víčka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Dušnost a dysfonie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Dysfagie
	Časté	Sucho v ústech, nauzea
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Svalová slabost
	Časté	Svalová ztuhlost, bolestivost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest
	Časté	Astenie, onemocnění podobné chřipce, malátnost
	Méně časté	Horečky

Chronická migréna

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, migréna včetně zhoršení migrény, faciální paréza
Poruchy oka	Časté	Ptóza očního víčka
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Dysfagie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Svědění, vyrážka
	Méně časté	Bolest kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Bolesti šije, svalová ztuhlost, svalová slabost, bolest svalů, muskuloskeletální bolest, svalové křeče, svalové napětí
	Méně časté	Bolest čelisti
	Není známo	Mefisto efekt (postranní zvednutí obočí)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolest v místě injekce

V placebem kontrolovaných studiích byly bolesti hlavy a migréna hlášeny častěji u pacientů, kterým byl aplikován BOTOX (9 %), oproti placebo skupině (6 %).

Tyto reakce se objevují charakteristicky během prvního měsíce po injekci a jejich incidence klesá s opakovanou léčbou.

Ve studii fáze 3 byla kvůli výskytu nežádoucích účinků přerušena léčba u 3,8 % pacientů, kterým byl podáván BOTOX oproti 1,2 % , kterým bylo podáváno placebo.

PORUCHY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE:

Hyperaktivní močový měchýř u dospělých

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce močových cest
	Časté	Bakteriurie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Dysurie
	Časté	Retence moči, polakisurie, leukocyturie
Vyšetření	Časté	Reziduální objem moči*

* Zvýšený postmikční reziduální objem moči nevyžadující katetrizaci.

Jako nežádoucí reakce spojené s aplikační procedurou se s častou frekvencí objevila dysurie a hematurie.

Občasná katetrizace byla zahájena u 6,5 % pacientů po léčbě přípravkem BOTOX oproti 0,4 % ve skupině s placebem.

V placebem kontrolovaných klinických studiích bylo z 1 242 pacientů 41,4 % (n=514) pacientů starších než 65 let a 14,7 % (n=182) pacientů bylo starší než 75 let. Nebyl nalezen žádný významný rozdíl v bezpečnostním profilu mezi pacienty staršími a mladšími 65 let s výjimkou infekcí močového traktu, kde byl výskyt vyšší u starších pacientů oproti mladším, a to v obou skupinách – ve skupině s přípravkem BOTOX i ve skupině s placebem.

Při opakovaném podání nebyla zjištěna změna typu nežádoucích účinků.

Hyperaktivní močový měchýř u pediatrické populace

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Dysurie*, bolest močové trubice*
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, bolest dolní poloviny břicha

* Nežádoucí účinky související se zákrokem.

V jedné dvojitě zaslepené randomizované multicentrické klinické studii s paralelními skupinami provedené u 55 pacientů ve věku 12 až 17 let byly nežádoucí účinky obecně srovnatelné se známým bezpečnostním profilem u dospělých s hyperaktivním močovým měchýřem, avšak v této malé pediatrické studii hyperaktivního močového měchýře byly také zaznamenány příhody bolesti močové trubice a břicha.

Viz body 4.2 a 5.1.

Močová inkontinence u dospělých způsobená neurogenní hyperaktivitou detruzoru

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce močových cest ^{a,b} , bakteriurie ^b
Psychiatrické poruchy	Časté	Nespavost ^a
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zácpa ^a
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalová slabost ^a , spasmy svalů ^a
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Retence moči ^{a,b}
	Časté	Hematurie* ^{a,b} , dysurie* ^{a,b} , divertikl močového měchýře ^a
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava ^a , poruchy chůze ^a
Vyšetření	Velmi časté	Reziduální objem moči** ^b
Poranění, otravy a procedurální komplikace spojené se zákrokem	Časté	Autonomní dysreflexie* ^a , padání ^a

* Nežádoucí účinky související se zákrokem.

** Zvýšený postmikční reziduální objem moči (PVR), který nevyžaduje katetrizaci.

^a Nežádoucí účinky, které se objevily ve studiích fáze 2 a v pivotních klinických studiích fáze 3.

^b Nežádoucí účinky, které se objevily v postmarketingové studii (po uvedení na trh) přípravku BOTOX 100 jednotek u pacientů s roztroušenou sklerózou, kteří při zahájení (stanovení výchozího stavu) nebyli katetrizováni.

V klinických studiích byly hlášeny infekce močového traktu, a to u 49,2 % pacientů léčených 200 jednotkami přípravku BOTOX a u 35,7 % pacientů léčených placebem (ve skupině pacientů s sclerosis multiplex to bylo u 53 % pacientů léčených 200 jednotkami přípravku BOTOX, oproti 29,3 % s placebem, ve skupině s poraněním míchy to bylo u 45,4 % pacientů léčených 200 jednotkami přípravku BOTOX oproti 41,7 % s placebem) Retence moči byla hlášena, a to u 17,2 % pacientů léčených 200 jednotkami přípravku BOTOX a u 2,9 % pacientů léčených placebem (ve skupině pacientů s sclerosis multiplex to bylo u 28,8 % pacientů léčených 200 jednotkami přípravku BOTOX, oproti 4,5 % s placebem, ve skupině s poraněním míchy to bylo u 5,4 % pacientů léčených 200 jednotkami přípravku BOTOX oproti 1,4 % s placebem).

Při opakovaném podání nebyla zjištěna změna typu nežádoucích účinků.

Do pivotních studií byli zařazeni pacienti s roztroušenou sklerózou. Nebyla zjištěna změna v ročním počtu relapsů (tj. počet případů relapsů u pacientů s roztroušenou sklerózou v přepočtu na pacienta a rok) (BOTOX = 0,23, placebo = 0,20) u pacientů s roztroušenou sklerózou, kteří byli zařazeni do pivotních studií, ani u pacientů s roztroušenou sklerózou zařazených do studie po uvedení přípravku BOTOX 100 jednotek na trh, nevyžadujících katetrizaci při vstupním hodnocení (baseline) (BOTOX = 0, placebo = 0,07).

V pivotních studiích, u pacientů, u kterých se v původním stavu před léčbou neprováděla katetrizace, se katetrizace zahájila u 39,8 % pacientů po léčbě přípravkem BOTOX 200 jednotek v porovnání se 17,3 % pacientů dostávajících placebo.

Ve studii po uvedení přípravku na trh přípravku BOTOX 100 jednotek u pacientů s roztroušenou sklerózou, kteří při zařazení do studie nebyli katetrizováni, byla katetrizace zahájena u 15,2 % pacientů po léčbě přípravkem BOTOX 100 jednotek v porovnání s 2,6 % pacientů dostávajících placebo (viz bod 5.1).

Neurogenní hyperaktivita detruzoru u pediatrických pacientů

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Bakteriurie
	Časté	Infekce močových cest, leukocyturie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Hematurie, bolest močového měchýře*

* Nežádoucí účinky související se zákrokem.

Při opakovaném podání nebyla zjištěna změna typu nežádoucích účinků.

Viz body 4.2 a 5.1.

PORUCHY KŮŽE A PODKOŽÍ:

Primární hyperhidróza axil

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy a parestézie
Cévní poruchy	Časté	Návaly horka
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Hyperhidróza (pocení mimo axily), abnormální zápach kůže, svědění, podkožní uzliny, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Bolest v končetinách
	Méně časté	Svalová slabost, myalgie a artropatie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě aplikace injekce
	Časté	Bolest, otok v místě vpichu, hemoragie v místě vpichu, citlivost a podráždění v místě vpichu, astenie, reakce v místě vpichu

Při léčbě primární hyperhidrózy axil bylo do jednoho měsíce od aplikace injekce u 4,5 % pacientů hlášeno zvýšené pocení mimo axily, přičemž nebyl zjištěn žádný specifický vzorec s ohledem na to, které anatomické oblasti byly takto postiženy. U asi 30 % pacientů potíže ustoupily do čtyř měsíců.

Méně často byla také hlášena slabost ruky (0,7 %), která byla mírná, přechodná, nevyžadovala léčbu a odezněla bez následků. Tento nežádoucí účinek může souviset s léčbou, injekční technikou nebo s oběma těmito faktory. Dojde-li k hlášení méně obvyklé svalové slabosti, je třeba zvážit neurologické vyšetření. Navíc je před další aplikací injekce žádoucí přehodnotit injekční techniku, aby byla zajištěna intradermální aplikace injekce.

V nekontrolované bezpečnostní studii přípravku BOTOX (50 jednotek na axilu) u pediatrických pacientů ve věku 12 až 17 let (n=144) se u více než jednoho pacienta (v obou případech u 2 pacientů) objevily bolest v místě injekce a hyperhidróza (pocení mimo oblast axil).

Glabelární vrásky

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny ve dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích po injekci přípravku BOTOX 20 jednotek u glabelárních vrásek samotných:

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Méně časté	Infekce
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Úzkost
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Parestézie a závratě
Poruchy oka	Časté	Ptóza očního víčka
	Méně časté	Blefaritis, bolest oka, poruchy vidění
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Erytém
	Méně časté	Napětí kůže, otoky (obličej, očního víčka, periorbitální otoky), fotosenzitivita, svědění, suchá pokožka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Lokalizovaná svalová slabost
	Méně časté	Záškrby svalů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolest v obličeji, otok v místě aplikace injekce, ekchymóza, bolest v místě aplikace injekce, podráždění v místě aplikace injekce
	Méně časté	Chřipkové příznaky, astenie, horečka

Vějířkovité vrásky s glabelárními vráskami nebo bez glabelárních vrásek

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích po injekci přípravku BOTOX u vějířkovitých vrásek ve spojení nebo bez spojení s glabelárními vráskami.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy oka	Méně časté	Otok očního víčka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Hematom v místě aplikace injekce*
	Méně časté,	Krvácení v místě aplikace injekce*, bolest v místě aplikace injekce*, parestezie v místě aplikace injekce

* Nežádoucí účinky související s procedurou.

Vrásky na čele a glabelární vrásky s vějířkovitými vráskami nebo bez vějířkovitých vrásek

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích po injekci přípravku BOTOX při současné léčbě vrásek na čele a glabelárních vrásek s vějířkovitými vráskami nebo bez vějířkovitých vrásek:

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Poruchy oka	Časté	Ptóza očního víčka ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Napětí kůže, ptóza obočí ²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Tvorba podlitin v místě injekce*, hematom v místě injekce*
	Méně časté	Bolest v místě injekce*

¹ Medián doby do nástupu ptózy víčka byl 9 dnů po léčbě.

² Medián doby do nástupu ptózy obočí byl 5 dnů po léčbě.

* Nežádoucí účinky související se zákrokem.

Po opakovaném dávkování nebyla pozorována žádná změna v celkovém bezpečnostním profilu.

Další informace

Následující přehled zahrnuje nežádoucí účinky, které byly oznámeny po uvedení přípravku na trh bez ohledu na indikaci a jsou uvedeny jako doplnění k nežádoucím účinkům uvedeným v bodě 4.4 a v bodě 4.8.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Anafylaxe, angioedém, sérová nemoc, kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie
Poruchy nervového systému	Brachiální plexopatie, dysfonie, dysartrie, hypestezie, svalová slabost, myasthenia gravis, periferní neuropatie, parestezie, radikulopatie, křeče, synkopa, faciální paréza
Poruchy oka	Glaukom s uzavřeným úhlem (při léčbě blefarospasmu), ptóza očního víčka, lagoftalmus, strabismus, rozmazané vidění a poruchy zraku, suché oči, edém očního víčka

Poruchy ucha a labyrintu	Hypoakuze, tinnitus, závratě
Srdeční poruchy	Arytmie, infarkt myokardu
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Aspirační pneumonie (někdy s fatálním koncem), dušnost, respirační deprese a respirační selhání
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, průjem, zácpa, sucho v ústech, dysfagie, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie, ptóza obočí, psoriatiformní dermatitida, multiformní erytém, hyperhidróza, madaróza, svědění, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalová atrofie, myalgie, lokalizované svalové záškuby/mimovolní svalové kontrakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Denervační atrofie, malátnost, horečka

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem BOTOX je relativní pojem a závisí na dávce, místa vpichu a vlastnostech podkožní tkáň. Nebyl hlášen žádný případ systémové toxicity, který by byl vyvolán injekčním podáním přípravku BOTOX. Nebyl hlášen žádný případ požití přípravku BOTOX. Zvýšené dávky mohou způsobit lokální nebo vzdálenou celkovou a silnou neuromuskulární paralýzu.

Nebyl hlášen žádný případ požití přípravku BOTOX.

Projevy předávkování nejsou patrné bezprostředně po injekci. Pokud dojde k náhodné injekci nebo požití přípravku, je nutné u pacienta několik dní sledovat rozvíjející se projevy svalové slabosti, které mohou být lokální nebo v místech vzdálených od místa vpichu, což může zahrnovat ptózu, diplopii, dysfagii, dysartrii, celkovou slabost nebo respirační selhání. U těchto pacientů je třeba zvážit další lékařské vyšetření a má být okamžitě zahájena příslušná léčebná terapie, která může zahrnovat hospitalizaci.

Při postižení svaloviny orofaryngu a jícnu může dojít k aspiraci, která může vést ke vzniku aspirační pneumonie. Jestliže dojde k paralýze nebo oslabení dýchacích svalů, je zapotřebí intubace a řízeného dýchání, dokud nedojde k úpravě, včetně možné tracheostomie a prodloužené mechanické ventilace, to vše jako dodatek k další všeobecné podpůrné péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná periferně působící myorelaxancia, botulotoxin

ATC kód: M03AX01

Farmakoterapeutická skupina: jiná dermatologika

ATC kód: D11AX

Mechanismus účinku

Komplex neurotoxinu *Clostridium botulinum* typ A blokuje periferní uvolňování acetylcholinu na presynaptických zakončeních cholinergních nervů štěpením SNAP-25, proteinu nezbytného k úspěšnému spojení a uvolnění acetylcholinu z vesikul v nervových zakončeních.

Farmakodynamické účinky

Po injekci se toxin rychle a s vysokou afinitou váže na specifické receptory buněčného povrchu. Potom následuje přenos toxinu přes plazmatickou membránu receptory zprostředkovanou endocytózou. Nakonec se toxin uvolňuje do cytosolu. Tento pozdější proces je provázen postupnou inhibicí uvolňování acetylcholinu, klinické příznaky se projevují během 2–3 dnů, s maximálním účinkem patrným 5–6 týdnů po injekci.

Klinické důkazy naznačují, že BOTOX snižuje bolest a neurogenní zánět a zvyšuje kožní práh bolesti v kapsaicinem indukovaném trojklanném senzitivním modelu.

Zotavení po intramuskulární injekci nastalo obvykle během 12 týdnů, když nervové zakončení vyrostlo a znovu se spojilo s koncovou ploténkou. U pacientů, kterým bylo do podpaží intradermálně podáno 50 jednotek (cílem jsou ekrinní potní žlázy), trval účinek průměrně 7,5 měsíce po podání první injekce. Nicméně u 27,5 % pacientů trval účinek 1 rok a více. Zotavení nervových zakončení sympatiku, který inervuje potní žlázy, nebylo po intradermálním podání přípravku BOTOX studováno.

Po aplikaci injekce do detruzoru ovlivňuje BOTOX eferentní dráhy aktivity detruzoru inhibicí uvolňování acetylcholinu. BOTOX navíc inhibuje aferentní neurotransmitery a senzorické dráhy.

Klinická účinnost a bezpečnost

NEUROLOGICKÉ PORUCHY

Fokální spasticita horní končetiny u pediatrických pacientů

Účinnost a bezpečnost přípravku BOTOX v léčbě spasticity horní končetiny u pediatrických pacientů ve věku od 2 let byly hodnoceny v randomizované multicentrické dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii. Do studie bylo randomizováno 235 pediatrických pacientů (77 v rameni BOTOX 6 jednotek/kg, 78 v rameni BOTOX 3 jednotky/kg a 80 v rameni placebo) se spasticitou horní končetiny na podkladě dětské mozkové obrny (87 %) nebo cévní mozkové příhody (13 %) a s výchozí hodnotou MAS pro loket nebo zápěstí nejméně 2. Celková dávka 3 jednotky/kg (maximálně 100 jednotek) nebo 6 jednotek/kg (maximálně 200 jednotek) nebo placebo byla podána intramuskulárně a rozdělena mezi svaly lokte nebo zápěstí a prstů. Všichni pacienti dostávali standardizovanou pracovní terapii. Pro pomoc s určením lokalizace příslušného svalu pro injekci bylo požadováno použití elektromyografie, nervové stimulace nebo ultrazvukových technik. Primární cílový parametr byla průměrná změna oproti výchozí hodnotě v MAS skóre základních svalových skupin (loket nebo zápěstí) v týdnech 4 a 6 a klíčový sekundární parametr bylo průměrné CGI (globální hodnocení odpovědi lékařem) v týdnech 4 a 6. Lékařem byla hodnocena GAS (stupnice dosažení cílů) pro aktivní a pasivní cíle jako sekundární cílový parametr v týdnech 8 a 12. Pacienti byli sledováni 12 týdnů.

Vhodní pacienti mohli vstoupit do pokračovací otevřené studie, ve které dostali až 5 léčebných ošetření v dávkách až do 10 jednotek/kg (maximálně 340 jednotek), pokud byla léčena dolní končetina současně s horní končetinou.

Statisticky signifikantní zlepšení při porovnání s placebem bylo prokázáno u pacientů léčených přípravkem BOTOX 3 jednotky/kg a 6 jednotek/kg pro primární cílový parametr ve všech časových bodech do týdne 12. Zlepšení MAS skóre bylo podobné v obou skupinách léčených přípravkem BOTOX. Nicméně v žádném časovém bodě nebyl rozdíl oproti placebo ve skóre MAS ≥ 1 bod. Analýza respondérů na účinek léčby kolísala přibližně mezi 10–20 %.

Primární a sekundární cílové parametry účinnosti (mITT populace)

	BOTOX 3 jednotky/kg (n=78)	BOTOX 6 jednotek/kg (n=77)	placebo (n=79)
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě u základních svalových skupin (loket nebo zápěstí) ve skóre MAS^a			
Průměr v týdnech 4 a 6	-1,92*	-1,87*	-1,21
Průměrné skóre CGI^b			
Průměr v týdnech 4 a 6	1,88	1,87	1,66
Průměrné skóre GAS^c			
Pasivní cíle v týdnu 8	0,23	0,30	0,06
Pasivní cíle v týdnu 12	0,31	0,71*	0,11
Aktivní cíle v týdnu 8	0,12	0,11	0,21
Aktivní cíle v týdnu 12	0,26	0,49	0,52
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě ve skóre FPS^d	n=11	n=11	n=18
Týden 4	-4,91	-3,17	-3,55
Týden 6	-3,12	-2,53	-3,27

* Statisticky významný rozdíl oproti placebu (p<0,05).

^a MAS je 6bodová stupnice (0 [žádné zvýšení svalového tonu], 1, 1+, 2, 3 a 4 [končetina rigidní ve flexi nebo extenzi], které měří sílu potřebnou k pohybu končetinou okolo kloubu, kde snížení skóre představuje zlepšení spasticity.

^b CGI hodnotilo odpověď na léčbu v pojmech, jak si pacient(ka) vedl(a) ve svém životě za použití 9bodové stupnice (-4 = velmi znatelné zhoršení až +4 = velmi znatelné zlepšení).

^c GAS je 6bodová stupnice (-3 [horší než na začátku], -2 [stejně jako na začátku], -1 [horší než očekávané], 0 [očekávaný výsledek], +1 [o něco lepší než očekávané], +2 [o mnoho lepší než očekávané]).

^d Bolest byla hodnocena u účastníků ve věku 4 roky a starších, kteří měli výchozí hodnotu skóre bolesti > 0 při použití FPS (Faces Pain Scale: 0 = žádná bolest až 10 = velmi silná bolest).

mITT = modifikovaná intent-to-treat populace, zahrnuje všechny randomizované účastníky, kteří měli validní výchozí skóre na stupnici MAS pro hlavní svalovou skupinu a nejméně jedno následné měření ve 2., 4. nebo 6. týdnu na stupnici MAS pro hlavní svalové skupiny a GCI hodnocené lékařem. Modifikovaná intent-to-treat populace byla analyzována na základě randomizace, bez ohledu na skutečně přijatou léčbu.

Fokální spasticita dolní končetiny u pediatrických pacientů

Účinnost a bezpečnost přípravku BOTOX k léčbě spasticity dolních končetin u pediatrických pacientů ve věku od 2 let a výše byly hodnoceny v randomizované multicentrické dvojité zaslepené placebem kontrolované studii. Do studie bylo randomizováno 384 pediatrických pacientů (128 v ramenu BOTOX 8 jednotek/kg, 126 v ramenu BOTOX 4 jednotky/kg a 130 v ramenu placebo) se spasticitou dolních končetin na podkladě dětské mozkové obrny a skóre kotníku nejméně 2. Celková dávka 4 jednotky/kg (maximálně 150 jednotek) nebo 8 jednotek/kg (maximálně 300 jednotek) nebo placebo byly podány intramuskulární injekcí a rozděleny mezi m. gastrocnemius, m. soleus a m. tibialis posterior. Všichni pacienti dostávali standardní fyzikální léčbu. Pro pomoc s určením lokalizace příslušného svalu pro injekci bylo požadováno použití elektromyografie, nervové stimulace nebo ultrazvukových technik. Primární cílový parametr byla průměrná změna oproti výchozí hodnotě v MAS skóre pro kotník v týdnech 4 a 6 a klíčový sekundární parametr bylo průměrné CGI (globální hodnocení odpovědi lékařem) v týdnech 4 a 6. Lékařem byla hodnocena GAS (stupnice dosažení cílů) pro aktivní a pasivní cíle jako sekundární cílový parametr v týdnech 8 a 12. Chůze byla hodnocena za použití EVG (Edinburgh Visual Gait) skóre v týdnech 8 a 12 u podskupiny pacientů. Pacienti byli sledováni 12 týdnů.

Vhodní pacienti mohli vstoupit do pokračovací otevřené studie, ve které dostali až 5 léčebných ošetření v dávkách až do 10 jednotek/kg (maximálně 340 jednotek), pokud byla léčena více než jedna končetina.

Statisticky významné zlepšení oproti placebo bylo prokázáno u pacientů léčených přípravkem BOTOX 4 jednotky/kg a 8 jednotek/kg pro primární cílový parametr ve většině časových bodů až do týdne 12. Zlepšení MAS skóre bylo podobné v obou ramenech léčených přípravkem BOTOX. Nicméně v žádném časovém bodě nebyl rozdíl oproti placebo ve skóre MAS ≥ 1 bod. Viz tabulka níže. Analýza respondérů na účinek léčby byla pod 15 % ve všech časových bodech.

Primární a sekundární cílové parametry účinnosti (mITT populace)

	BOTOX 4 jednotky/kg (n=125)	BOTOX 8 jednotek/kg (n=127)	placebo (n=129)
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě u plantárních flexorů kotníku ve skóre MAS^a			
Průměr v týdnech 4 a 6	-1,01*	-1,06*	-0,80
Průměrné skóre CGI^b			
Průměr v týdnech 4 a 6	1,49	1,65*	1,36
Průměrné skóre GAS^c			
Pasivní cíle v týdnu 8	0,18*	0,19*	-0,26
Pasivní cíle v týdnu 12	0,27	0,40*	0,00
Aktivní cíle v týdnu 8	-0,03*	0,10*	-0,31
Aktivní cíle v týdnu 12	0,09	0,37*	-0,12
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě ve skóre EVG^d			
Týden 8	-2,11	-3,12*	-0,86
Týden 12	-2,07	-2,57	-1,68

* Statisticky významný rozdíl oproti placebo ($p < 0,05$).

^a MAS je 6bodová stupnice (0 [žádné zvýšení svalového tonu], 1, 1+, 2, 3 a 4 [končetina rigidní ve flexi nebo extenzi], které měří sílu potřebnou k pohybu končetinou okolo kloubu, kde snížení skóre představuje zlepšení spasticity.

^b CGI hodnotilo odpověď na léčbu v pojmech, jak si pacient(ka) vedl(a) ve svém životě za použití 9bodové stupnice (-4 = velmi znatelné zhoršení až +4 = velmi znatelné zlepšení).

^c GAS je 6bodová stupnice (-3 [horší než na začátku], -2 [stejně jako na začátku], -1 [horší než očekávané], 0 [očekávaný výsledek], +1 [o něco lepší než očekávané], +2 [o mnoho lepší než očekávané]).

^d EVG je 11bodová stupnice, kterou se hodnotí chůze na základě postavení nohou (5 položek), postavení kolene (2 položky), otáčení nohy (2 položky) a otáčení kolene (2 položky) za použití 3bodové ordinální stupnice (0 [normální], 1 [flexe 1 nebo extenze 1] a 2 [flexe 2 nebo extenze 2] pro jednotlivé položky).

mITT = modifikovaná intent-to-treat populace, zahrnuje všechny randomizované účastníky, kteří měli validní výchozí skóre hodnocení kotníku při extenzi kolene na stupnici MAS a ≥ 1 následné měření ve 2., 4. nebo 6. týdnu na stupnici MAS a GCI hodnocené lékařem. Modifikovaná intent-to-treat populace byla analyzována na základě randomizace, bez ohledu na skutečně přijatou léčbu.

U pediatrických pacientů se spasticitou dolních končetin s analyzovanými vzorky z jedné studie fáze 3 a v otevřené pokračovací studii se neutralizační protilátky vyvinuly u 2 z 264 pacientů (0,8 %) léčených přípravkem BOTOX v až 5 léčebných cyklech. Oba pacienti i po následujících léčbách přípravkem BOTOX nadále pozorovali klinický přínos.

Fokální spasticita horní končetiny vzniklá na podkladě cévní mozkové příhody

Účinnost a bezpečnost přípravku BOTOX při léčbě spasticity horní končetiny u dospělých byla hodnocena v randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii.

Do této studie bylo randomizováno 126 dospělých pacientů (64 s podáním přípravku BOTOX a 62 s podáním placebo) se spasticitou horní končetiny (Ashworthova škála nejméně 3 pro tonus flexorů zápěstí a nejméně 2 pro tonus flexorů prstů), kteří prodělali cévní mozkovou příhodu před nejméně 6 měsíci. Přípravek BOTOX (celková dávka 200 jednotek až 240 jednotek) nebo placebo byly podány intramuskulárně do mm. flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris a v případě potřeby do mm. adductor pollicis a flexor pollicis

longus. K pomoci při nalezení správného místa vpichu injekce bylo doporučeno použití EMG/nervové stimulace. Pacienti byli sledováni po dobu 12 týdnů.

Primární cílový parametr účinnosti byl tonus flexorů zápěstí v týdnu 6 hodnocený podle Ashworthovy škály. Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové hodnocení lékařem, tonus flexorů prstů a tonus flexorů palce v týdnu 6. Výsledky primárního cílového parametru a klíčových sekundárních cílových parametrů studie jsou uvedeny v tabulce níže.

Primární a sekundární cílové parametry účinnosti v týdnu 6

	BOTOX 200 až 240 jednotek (n=64)	Placebo (n=62)
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě tonusu flexorů zápěstí na Ashworthově škále^a	-1,7*	-0,5
Průměrné celkové hodnocení lékařem odpovědi na léčbu^b	1,8*	0,6
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě tonusu flexorů prstů na Ashworthově škále^a	-1,3*	-0,5
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě tonusu flexoru palce na Ashworthově škále^a	-1,66*	-0,48

* Významný rozdíl oproti placebo ($p < 0,05$).

^a Ashworthova škála je 5bodová stupnice (0 [žádné zvýšení svalového tonusu], 1, 2, 3 a 4 [končetina ztuhlá ve flexi nebo extenzi]), kterou se posuzuje síla potřebná k pohybu končetiny v kloubu, přičemž snížení skóre znamená zlepšení spasticity.

^b V celkovém hodnocení lékařem byla posuzována odpověď na léčbu, pokud se týká kvality života pacienta, na stupnici od -4 = velmi značné zhoršení do +4 = velmi značné zlepšení.

Fokální spasticita dolní končetiny vzniklá na podkladě cévní mozkové příhody u dospělých

Účinnost a bezpečnost přípravku BOTOX pro léčbu spasticity dolních končetin byla hodnocena v randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, do které bylo randomizováno 468 pacientů po cévní mozkové příhodě (233 ve skupině BOTOX a 235 ve skupině placebo) se spasticitou kotníku (Modified Ashworth Scale [MAS] skóre pro kotník nejméně 3), kteří měli nejméně 3 měsíce po cévní mozkové příhodě. BOTOX 300 až 400 jednotek nebo placebo byly podány intramuskulární injekcí do svalů ve studii povinných (m. gastrocnemius, m. soleus a m. tibialis posterior) a do volitelných svalů včetně m. flexor hallucis longus, m. flexor digitorum longus, m. flexor digitorum brevis, m. extensor hallucis a m. rectus femoris. Primární cílový parametr byla průměrná změna MAS skóre kotníku oproti výchozí hodnotě v týdnech 4 a 6 a klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo průměrné CGI (globální hodnocení odpovědi lékařem) v týdnech 4 a 6. Statistické a klinický významné rozdíly mezi skupinami BOTOX oproti placebo byly prokázány pro primární cílový parametr účinnosti MAS a klíčový sekundární cílový parametr CGI a jsou uvedeny v tabulce níže. Pro primární cílový parametr účinnosti průměrné MAS skóre v týdnech 4 a 6 nebylo pozorováno žádné zlepšení u pacientů ve věku 65 let a starších ve skupině BOTOX v porovnání se skupinou placebo, pravděpodobně kvůli malému počtu pacientů.

Primární a klíčový sekundární cílový parametr účinnosti (ITT populace)

	BOTOX 300 až 400 jednotek (ITT) (n=233)	Placebo (n=235)
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě u plantárních flexorů kotníku ve skóre MAS		
Průměr v týdnech 4 a 6	-0,8*	-0,6
Průměrné skóre globálního klinického dojmu hodnocené zkoušejícím		
Průměr v týdnech 4 a 6	0,9*	0,7
Průměrná změna u flexorů prstů ve skóre MAS		
FHaL průměr v týdnech 4 a 6	-1,02*	-0,6
FDL průměr v týdnech 4 a 6	-0,88	-0,77
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě u plantárních flexorů kotníku ve skóre MAS pro pacienty	> 65 let n=60	> 65 let n=64
Průměr v týdnech 4 a 6	-0,7	-0,7

* Signifikantní rozdíl oproti placebu ($p < 0,05$).

ITT – intent-to-treat populace

Byla provedena další dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, randomizovaná, multicentrická klinická studie fáze 3 u dospělých pacientů po cévní mozkové příhodě se spasticitou dolní končetiny postihující kotník. Celkem 120 pacientů bylo náhodně rozděleno tak, že dostali buď BOTOX (n=58) (celková dávka 300 jednotek), nebo placebo (n=62). Tato studie byla provedena pouze u japonských pacientů s Modified Ashworth Scale (MAS) ≥ 3 , kteří měli průměrně 6,5 roku po prodělané cévní mozkové příhodě.

Významné zlepšení v porovnání s placebem bylo pozorováno u primárního cílového parametru celkové změny z výchozího stavu kotníku po 12 týdnech na MAS škále, která byla vypočítána pomocí plochy pod křivkou (AUC). Významné zlepšení v porovnání s placebem bylo také pozorováno pro průměrnou změnu z výchozího stavu kotníku na MAS škále na individuálních návštěvách po léčbě v týdnech 4, 6 a 8. Podíl respondérů (pacienti se zlepšením alespoň o 1 stupeň) byl při těchto návštěvách také významně vyšší než u pacientů v placebo skupině.

Léčba přípravkem BOTOX byla také spojena s významným zlepšením funkčního postižení na stupnici globálního klinického dojmu (Clinic Global Impression, CGI) zkoušejícího (sekundární cílový parametr, bez úpravy multiplicity) ve srovnání s placebem. Nebylo zjištěno žádné klinicky významné zlepšení funkce měřené na lékařské hodnotící stupnici (Physician's Rating Scale, PRS) a v rychlosti chůze.

Výsledky studie fáze 3 jsou uvedeny níže.

Primární a klíčový sekundární cílový parametr účinnosti

	BOTOX (n=58)	Placebo (n=62)	Hodnota p
Průměrná AUC na škále MAS			
AUC (den 0 až týden 12)	-8,5	-5,1	0,006
Průměrná změna z výchozího stavu na škále MAS			
Výchozí stav	3,28	3,24	
Týden 1	-0,61	-0,52	0,222
Týden 4	-0,88	-0,43	< 0,001
Týden 6	-0,91	-0,47	< 0,001
Týden 8	-0,82	-0,43	< 0,001
Týden 12	-0,56	-0,40	0,240

Procento respondérů*			
Týden 1	52,6 %	38,7 %	0,128
Týden 4	67,9 %	30,6 %	< 0,001
Týden 6	68,4 %	36,1 %	< 0,001
Týden 8	66,7 %	32,8 %	< 0,001
Týden 12	44,4 %	34,4 %	0,272

* Pacienti se zlepšením alespoň o 1 stupeň z výchozího stavu na škále MAS.

Byla pozorována konzistentní odpověď při opakované léčbě.

Chronická migréna

BOTOX blokuje uvolňování neurotransmiterů, které souvisí se vznikem bolesti. Předpokládaný mechanismus prevence bolestí hlavy je blokování přenosu periferních signálů do centrální nervové soustavy, což inhibuje centrální senzibilizaci, jak bylo prokázáno v preklinických a klinických studiích.

Pacienti s chronickou migrénou bez jakékoli současně užívané profylaxe bolesti hlavy, kteří měli během 28 dní trvajících vstupního období 15 a více dní s bolestí hlavy, z nichž alespoň 50 % byla migréna/pravděpodobná migréna, a měli 4 a více ataků za den, byli studováni ve dvou klinických studiích fáze 3. Pacienti směli užívat akutní medikaci (65,5 % z nich užívalo akutní medikaci během vstupního období). Aplikace přípravku BOTOX měla za následek statisticky signifikantní ($p < 0,001$) a klinicky smysluplné zlepšení jejich stavu oproti počátečnímu stavu ve srovnání s placebem, a to 50procentní redukci počtu dnů s migrénou, průměrné frekvence dnů se středně silnou/silnou bolestí hlavy a celkového kumulovaného počtu hodin bolesti hlavy v těchto dnech. Schopnost vykonávat každodenní činnosti pacientů, jejich vitalita, psychologická úleva a celková kvalita života, sledovaná pomocí testu vlivu bolesti hlavy (Headache Impact Test – HIT6), byla ve srovnání s placebem rovněž signifikantně zlepšena.

PORUCHY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Hyperaktivní močový měchýř u dospělých

Byly provedeny dvě dvojité zaslepené placebem kontrolované, randomizované, multicentrické, 24týdenní klinické studie 3. fáze u pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem se symptomy močové inkontinence, nutkavého a častého močení. Celkem 1105 pacientů, jejichž symptomy nebyly adekvátně zvládnuty alespoň jedním typem anticholinergní terapie (inadekvátní odpověď nebo neúnosné nežádoucí účinky) bylo randomizováno tak, že jedna skupina ($n=557$) dostala 100 jednotek přípravku BOTOX a druhá ($n=548$) dostala placebo.

V obou studiích bylo oproti původnímu stavu zjištěno signifikantní zlepšení v porovnání s placebem ve prospěch přípravku BOTOX (100 jednotek), a to v denní frekvenci epizod inkontinence v primárním časovém bodě v 12. týdnu (výchozí hodnota byla 5,49 pro BOTOX a 5,39 pro placebo), včetně podílu pacientů bez inkontinence. Podle škály léčebného přínosu byl podíl pacientů s pozitivní léčebnou odpovědí (velmi zlepšeno nebo zlepšeno) signifikantně vyšší ve skupině s přípravkem BOTOX oproti skupině s placebem, a to v obou studiích. Významné zlepšení v porovnání se skupinou s placebem bylo i v denní četnosti močení, nutkání na močení a v epizodách nykturie. Objem na jednu mikci byl také signifikantně vyšší. Výrazné zlepšení bylo pozorováno u všech symptomů hyperaktivního močového měchýře, a to od druhého týdne.

Léčba přípravkem BOTOX byla spojena se signifikantním zlepšením oproti skupině s placebem, a to v kvalitě života měřené I-QOL dotazníkem (včetně vyhýbání se a limitujícímu chování, psychosociálního dopadu a sociálních rozpaků) a dle KHQ dotazníku (včetně dopadu inkontinence, omezení rolí, sociální, fyzické limitace, osobních vztahů, emocí, poměru spánku/energie a závažnost/zvládnutí opatření).

Nebyl pozorován rozdíl v účinku po léčbě přípravkem BOTOX u skupin pacientů starších 65 let a ve věku do 65 let.

Souhrnné výsledky pivotních studií jsou uvedeny níže:

Primární a sekundární cílové parametry účinnosti ve výchozím stavu a změna oproti výchozímu stavu dle souhrnu pivotních studií:

	BOTOX 100 jednotek (n=557)	Placebo (n=548)	Hodnota p
Denní četnost případů inkontinence*			
Průměrný výchozí stav	5,49	5,39	
Průměrná změna ve 2.týdnu	-2,85	-1,21	< 0,001
Průměrná změna v 6.týdnu	-3,11	-1,22	< 0,001
Průměrná změna ve 12. týdnu^a	-2,80	-0,95	< 0,001
Podíl pozitivní léčebné odpovědi za použití stupnice treatment-benefit (%)			
2.týden	64,4	34,7	< 0,001
6.týden	68,1	32,8	< 0,001
12. týden^a	61,8	28,0	< 0,001
Denní četnost mikčních případů			
Průměrný výchozí stav	11,99	11,48	
Průměrná změna ve 2.týdnu	-1,53	-0,78	< 0,001
Průměrná změna v 6.týdnu	-2,18	-0,97	< 0,001
Průměrná změna ve 12. týdnu^b	-2,35	-0,87	< 0,001
Denní četnost případů urgencye			
Průměrný výchozí stav	8,82	8,31	
Průměrná změna ve 2.týdnu	-2,89	-1,35	< 0,001
Průměrná změna v 6.týdnu	-3,56	-1,40	< 0,001
Průměrná změna ve 12. týdnu^b	-3,30	-1,23	< 0,001
Celkové skóre kvality života v souvislosti s inkontinencí			
Průměrný výchozí stav	34,1	34,7	
Průměrná změna ve 12. týdnu^{b,c}	+22,5	+6,6	< 0,001
King's Health Questionnaire: životní omezení			
Průměrný výchozí stav	65,4	61,2	
Průměrná změna ve 12. týdnu^{b,c}	-25,4	-3,7	< 0,001
King's Health Questionnaire: sociální omezení			
Průměrný výchozí stav	44,8	42,4	
Průměrná změna ve 12. týdnu^{b,c}	-16,8	-2,5	< 0,001

* Procentuální podíl pacientů bez inkontinence byl v průběhu 12. týdne 27,1 % u skupiny používající BOTOX a 8,4 % u skupiny používající placebo. Podíly pacientů, u kterých bylo dosaženo nejméně 75% a 50% omezení případů inkontinence oproti výchozímu stavu, byly 46 % a 60,5 % u skupiny s přípravkem BOTOX, ve skupině s placebem 17,7 % a 31 %.

^a Primární cílový parametr

^b Sekundární cílový parametr

^c Předem definovaná minimálně významná změna oproti výchozímu stavu byla +10 bodů pro celkové skóre kvality života a -5 bodů pro KHQ dotazník.

Medián trvání odpovědi vycházející ze žádosti pacienta o opakování léčby byl 166 dní (~24 týdnů). Medián trvání odpovědi vycházející ze žádosti pacienta o opakování léčby u pacientů, kteří pokračovali v otevřené rozšířené studii a dostávali léčbu jen přípravkem BOTOX 100 jednotek (n=438), byl 212 dní (~30 týdnů).

Ačkoliv byl pouze limitovaný počet pacientů ve věku do 40 let (n=88, 8,0 %), mužů (n=135, 12,2 %) a pacientů nekavkazského původu (n=101, 9,1 %) bylo zavzato do studií 3. fáze, data z těchto podskupin sloužila pouze jako podpůrná pro potvrzení příznivého terapeutického efektu.

Vyšší incidence nežádoucích příhod – retence moči, reziduální objem moči a polakisurie byla pozorována u mužů v porovnání se ženami. Výsledky ko-primárních parametrů pro muže jsou zobrazeny v následující tabulce:

Co-primární cílové parametry účinnosti ve výchozím stavu a změna oproti výchozímu stavu u mužských pacientů (dle souhrnu pivotních studií):

	BOTOX 100 jednotek (n=61)	Placebo (n=74)	Hodnota p
Denní četnost případů inkontinence			
Průměrný výchozí stav	5,61	4,33	
Průměrná změna ve 12. týdnu	-1,86	-1,23	0,612
Podíl pozitivní léčebné odpovědi za použití stupnice treatment-benefit (%)			
12. týden	40,7	25,4	0,060

Celkem 839 pacientů bylo hodnoceno v dlouhodobé rozšířené studii (n=758 žen, n=81 mužů). Pro všechny cílové parametry účinnosti došlo u pacientů ke konzistentní odpovědi na opakovanou léčbu. V podskupině 345 pacientů (n=316 žen, n=29 mužů), kteří dosáhli 12. týdne léčby (3. cyklus léčby), průměrné denní snížení četnosti močové inkontinence bylo postupně -3,07, -3,49 a -3,49 epizod ve 12. týdnu po první, druhé a třetí aplikaci 100 jednotek přípravku BOTOX. Odpovídající podíl pacientů s pozitivní odpovědí na léčbu při použití stupnice léčebného přínosu byl 63,6 %, 76,9 %, a 77,3 %.

V pivotních studiích nedošlo u žádného z 615 pacientů po podání analyzovaných vzorků ke tvorbě neutralizačních protilátek. U pacientů s analyzovanými vzorky z pivotní studie fáze 3 a otevřených rozšířených studií se neutralizační protilátky vyvinuly u 0 z 954 pacientů (0,0 %), kteří dostávali BOTOX 100 jednotek a 3 z 260 pacientů (1,2 %) po následném podání nejméně jedné 150 jednotkové dávky. U jednoho z těchto tří pacientů byl nadále vykazován klinický přínos. Ve srovnání s celkovou populací pacientů léčených přípravkem BOTOX měli pacienti, u kterých se vyvinuly neutralizační protilátky, obecně kratší délku odpovědi a následkem toho pacienti byli léčeni častěji (viz bod 4.4).

Hyperaktivní močový měchýř u pediatrické populace

Omezené údaje o účinnosti jsou k dispozici z jedné dvojitě zaslepené, randomizované, multicentrické klinické studie s paralelními skupinami (191622-137) u pacientů ve věku 12 až 17 let s hyperaktivním močovým měchýřem s příznaky močové inkontinence. Bylo zařazeno celkem 55 (z plánovaných 108) pacientů, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo byli intolerantní na alespoň jednu anticholinergní léčbu, což vedlo k nedostatečné velikosti vzorku pro učinění závěru o účinnosti v této populaci. Pacienti byli randomizováni k podávání 25 jednotek, 50 jednotek nebo 100 jednotek, kdy dávka neměla překročit 6 jednotek/kg tělesné hmotnosti; n=18, n=17, n=20 pro přípravek BOTOX 25 jednotek, BOTOX 50 jednotek a BOTOX 100 jednotek v daném pořadí. Před podáním léčby byla pacientům podána anestezie podle místních obvyklých postupů. Všichni pacienti dostali celkovou anestezii nebo sedaci při vědomí.

Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů ve výchozím stavu a změna oproti výchozímu stavu v dvojitě zaslepené klinické studii s paralelními skupinami

	BOTOX 100 jednotek n=20	BOTOX 50 jednotek n=17	BOTOX 25 jednotek n=18	Hodnota p BOTOX 100 vs. 25 jednotek	Hodnota p BOTOX 50 vs. 25 jednotek
Denní četnost případů inkontinence^a					

Průměrný výchozí stav Průměrná změna* ve 12. týdnu** (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
Podíl pacientů s nejméně 50% omezením od výchozího stavu v denní četnosti případů inkontinence během dne^b (%) 12. týden ^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
Pozitivní léčebná odpověď („velmi zlepšeno“ nebo „zlepšeno“)^b (%) 12. týden ^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
Denní četnost mikčních případů během dne^b Průměrný výchozí stav Průměrná změna* ve 12. týdnu** (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
Denní četnost případů urgency během dne^b Průměrný výchozí stav Průměrná změna* ve 12. týdnu** (95% CI)	4,4 -2,2 (-4,1; -0,3)	5,4 -1,8 (-3,8; 0,2)	7,5 -1,9 (-3,9; 0,2)	0,8206	0,9604

CI = interval spolehlivosti

* Průměrná změna nejmenších čtverců (LS) od výchozího stavu, rozdíl v léčbě, 95% CI a hodnota p jsou založeny na modelu ANCOVA s výchozí hodnotou jako kovariátem a léčenou skupinou jako faktorem. K analýzování primární proměnné účinnosti byly použity hodnoty posledního pozorování přenesené do budoucnosti.

** Primární časový parametr.

a. Primární proměnná.

b. Sekundární proměnná.

c. Hodnoty p jsou získány z Cochran-Mantelova-Haenszelova testu, stratifikovány podle výchozích případů inkontinence s urgentním močením během dne (≤ 6 nebo > 6). Přesný (Clopper-Pearsonův) 95% CI je konstruován podle binomického rozdělení.

U 55 dětských pacientů, kteří měli negativní výchozí výsledek na vazebné nebo neutralizační protilátky a měli alespoň jednu hodnotitelnou hodnotu po výchozím stavu z jedné randomizované dvojité zaslepené studie, se u žádného pacienta po podání 25 jednotek až 100 jednotek přípravku BOTOX neobjevily neutralizační protilátky.

Močová inkontinence u dospělých způsobená neurogení hyperaktivitou detruzoru

Pivovní klinické studie fáze 3

Byly provedeny dvě dvojité zaslepené, placebem kontrolované randomizované multicentrické klinické studie 3. fáze u pacientů trpících močovou inkontinencí způsobenou neurogení hyperaktivitou detruzoru, u kterých docházelo buď ke spontánní mikci, nebo podstoupili katetrizaci. Do studie bylo zahrnuto 691 pacientů s poraněním míchy nebo s roztroušenou sklerózou, u kterých nebyla uspokojivá léčba pomocí nejméně jednoho anticholinergika. Pacienti byli náhodně rozděleni do skupin a dostávali buď 200 jednotek přípravku BOTOX (n=227), 300 jednotek přípravku BOTOX (n=223), nebo placebo (n=241).

V obou studiích 3. fáze bylo u primární proměnné účinnosti – změny v týdenní četnosti případů inkontinence oproti původnímu stavu – zjištěno výrazné zlepšení v porovnání s placebem ve prospěch přípravku BOTOX (200 jednotek a 300 jednotek) v primárním časovém bodě v 6. týdnu, včetně procentuálního podílu pacientů bez inkontinence. Bylo zjištěno výrazné zlepšení urodynamických parametrů včetně zvýšení cystometrické kapacity a snížení maxima tlaku detruzoru během první mimovolní kontrakce detruzoru. Bylo zjištěno také výrazné zlepšení specifických parametrů kvality života v souvislosti s inkontinencí v porovnání s placebem dle hodnocení pacientů v dotazníku kvality života v souvislosti s inkontinencí (I-QOL) (včetně nutnosti vyhýbat se limitujícím aktivitám, psychosociálních dopadů a sociálních rozpaků). Nebyly prokázány žádné další výhody přípravku BOTOX o obsahu 300 jednotek oproti přípravku s obsahem 200 jednotek, příznivější bezpečnostní profil byl pak pozorován u přípravku BOTOX s obsahem 200 jednotek.

Souhrnné výsledky pivovních studií jsou uvedeny níže:

Primární a sekundární koncové body ve výchozím stavu a změna oproti výchozímu stavu dle souhrnu pivovních studií:

	BOTOX 200 jednotek (n=227)	Placebo (n=241)	Hodnota p
Týdenní četnost případů inkontinence*			
Průměrný výchozí stav	32,4	31,5	
Průměrná změna ve 2. týdnu	-17,7	-9,0	p<0,001
Průměrná změna v 6. týdnu^a	-21,3	-10,5	p<0,001
Průměrná změna ve 12. týdnu	-20,6	-9,9	p<0,001
Maximální cystometrická kapacita (ml)			
Průměrný výchozí stav	250,2	253,5	
Průměrná změna v 6. týdnu^b	+153,6	+11,9	p<0,001
Maximální tlak detruzoru během 1. mimovolní kontrakce detruzoru (cm H₂O)			
Průměrný výchozí stav	51,5	47,3	
Průměrná změna v 6. týdnu^b	-32,4	+1,1	p<0,001
Celkové skóre kvality života v souvislosti s inkontinencí^{c,d}			
Průměrný výchozí stav	35,37	35,32	
Průměrná změna v 6. týdnu^b	+25,89	+11,15	p<0,001
Průměrná změna ve 12. týdnu	+28,89	+8,86	p<0,001

* Procentuální podíl pacientů bez inkontinence v průběhu 6. týdne byl 37 % u skupiny používající BOTOX 200 jednotek a 9 % u skupiny používající placebo. Podíly pacientů, u kterých bylo dosaženo nejméně 75% omezení

případů inkontinence oproti výchozímu stavu, byly 63 % u přípravku BOTOX 200 jednotek a 24 % u placeba. Podíly pacientů, u kterých bylo dosaženo nejméně 50% omezení oproti výchozímu stavu, byly 76 % a 39 %.

a Primární cílový parametr
b Sekundární cílový parametr
c Měřítka celkové skóre I-QOL leží v rozmezí 0 (největší potíže) až 100 (vůbec žádné potíže).
d V pivotních studiích byl předem specifikovaný minimálně významný rozdíl (MID) pro celkové skóre I-QOL 8 bodů na základě hodnocení MID ve výši 4–11 bodů uváděných u pacientů trpících neurogenní hyperaktivitou detruzoru.

Medián trvání odpovědi vycházející ze žádosti pacienta o opakování léčby byl v daných dvou pivotních studiích 256–295 dní (36–42 týdnů) u skupiny dostávající dávku 200 jednotek oproti 92 dnům (13 týdnům) u skupiny dostávající placebo. Medián trvání odpovědi vycházející ze žádosti pacienta o opakování léčby u pacientů, kteří pokračovali do otevřené fáze studie a dostávali pouze léčbu BOTOX 200 jednotek (n=174), byl 253 dní (~36 týdnů).

U všech cílových parametrů účinnosti pocítili pacienti při opakování léčby shodnou odezvu.

V pivotních studiích nedošlo u žádného ze 475 pacientů trpících neurogenní hyperaktivitou detruzoru po podání analyzovaných vzorků ke tvorbě neutralizačních protilátek.

U pacientů s analyzovanými vzorky v programu vývoje léčivého přípravku (včetně otevřené pokračovací studie) se neutralizační protilátky vytvořily u 3 ze 300 pacientů (1,0 %) pouze po podání dávek BOTOX 200 jednotek a u 5 z 258 pacientů (1,9 %) po podání nejméně jedné dávky BOTOX 300 jednotek. Čtyři z těchto osmi pacientů pokračovali v léčbě, protože byl pozorován klinický přínos. V porovnání s celkovou populací léčenou přípravkem BOTOX, pacienti, u nichž se vytvořily neutralizační protilátky měli všeobecně kratší trvání odpovědi na léčbu a následně dostávali léčbu častěji (viz bod 4.4).

Poregistrační studie

Placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená poregistrační studie byla provedena u pacientů s roztroušenou sklerózou a močovou inkontinencí způsobenou neurogenní hyperaktivitou detruzoru, u kterých nebyla dostatečně uspokojivá léčba pomocí nejméně jednoho anticholinergika a kteří nebyli katetrizováni při vstupu do studie. Tito pacienti byli randomizováni a dostávali buď 100 jednotek přípravku BOTOX (n=66), nebo placebo (n=78).

U primární proměnné účinnosti – změny v týdenní četnosti případů inkontinence oproti původnímu stavu – bylo zjištěno výrazné zlepšení v porovnání s placebem u přípravku BOTOX v primárním časovém bodě v 6. týdnu, včetně procentuálního podílu pacientů bez inkontinence. Bylo zjištěno výrazné zlepšení urodynamických parametrů, dotazníku kvality života v souvislosti s inkontinencí (IQOL), včetně vyhýbaní se limitujícím aktivitám, psychosociálních dopadů a sociálních rozpaků.

Výsledky poregistrační studie jsou uvedeny níže:

Primární a sekundární koncové body ve výchozím stavu a změna oproti výchozímu stavu v poregistrační studii s přípravkem BOTOX 100 jednotek u pacientů s roztroušenou sklerózou, kteří nebyli katetrizováni při vstupu do studie:

	BOTOX 100 jednotek (n=66)	Placebo (n=78)	Hodnota p
Denní četnost případů inkontinence*			
Průměrný výchozí stav	4,2	4,3	
Průměrná změna ve 2. týdnu	-2,9	-1,2	p<0,001
Průměrná změna v 6. týdnu^a	-3,3	-1,1	p<0,001
Průměrná změna ve 12. týdnu	-2,8	-1,1	p<0,001
Maximální cystometrická kapacita (ml)			
Průměrný výchozí stav	+246,4	245,7	
Průměrná změna v 6. týdnu^b	+127,2	-1,8	p<0,001

Maximální tlak detruzoru během 1. mimovolní kontrakce detruzoru (cm H₂O)			
Průměrný výchozí stav	35,9	36,1	
Průměrná změna v 6. týdnu^b	-19,6	+3,7	p=0,007
Celkové skóre kvality života v souvislosti s inkontinencí^{c, d}			
Průměrný výchozí stav	32,4	34,2	
Průměrná změna v 6. týdnu^b	+40,4	+9,9	p<0,001
Průměrná změna ve 12. týdnu	+38,8	+7,6	p<0,001

* Procentuální podíl pacientů bez inkontinence v průběhu 6. týdne byl 53,0 % u skupiny používající BOTOX 100 jednotek.

^a 10,3 % u skupiny používající placebo.

^a Primární cílový parametr

^b Sekundární cílový parametr

^c Měřitko celkového skóre I-QOL leží v rozmezí 0 (největší potíže) až 100 (vůbec žádné potíže).

^d Předem specifikovaný minimálně významný rozdíl (MID) pro celkové skóre I-QOL 11 bodů na základě hodnocení MID ve výši 4–11 bodů uváděných u pacientů trpících neurogenní hyperaktivitou detruzoru.

Medián trvání odpovědi vycházející ze žádosti pacienta o opakování léčby byl 362 dní (~52 týdnů) u skupiny dostávající BOTOX 100 jednotek oproti 88 dnům (~13 týdnům) u skupiny dostávající placebo.

Neurogenní hyperaktivita detruzoru u pediatrických pacientů

Byla provedena jedna dvojité zaslepená, randomizovaná, multicentrická klinická studie (191622-120) s paralelní skupinou u pacientů ve věku 5 až 17 let s močovou inkontinencí způsobenou hyperaktivitou detruzoru spojenou s neurologickým onemocněním a používajících čistou intermitentní katetrizaci. Celkem 113 pacientů (z toho 99 pacientů se spinálním dysrafismem, jako je rozštěp páteře, 13 pacientů s poraněním míchy a 1 pacient s transversální myelitidou) mělo nedostatečnou odpověď nebo byli intolerantní na alespoň jednu anticholinergní léčbu. Tito pacienti byli randomizováni k podávání 50 jednotek, 100 jednotek nebo 200 jednotek, kdy dávka neměla překročit 6 jednotek/kg tělesné hmotnosti. Pacienti, kteří dostávali menší než randomizovanou dávku kvůli maximální dávce 6 jednotek/kg, byli pro analýzu zařazeni do skupiny s nejbližší dávkou; n=38, n=45 a n=30 pro BOTOX 50 jednotek, BOTOX 100 jednotek, resp. BOTOX 200 jednotek. Před podáním léčby byla pacientům podána anestezie podle věku a místních obvyklých postupů. Sto devět pacientů (97,3 %) dostalo celkovou anestezii nebo sedaci při vědomí (vyžadováno u pacientů ve věku < 12 let) a 3 pacienti (2,7 %) dostali lokální anestezii (povoleno pouze u pacientů ve věku ≥ 12 let).

Výchozí stav a změna oproti výchozímu stavu v denní četnosti případů inkontinence, objemu moči při první ranní katetrizaci a maximálního tlaku detruzoru ve fázi uchování (cmH₂O) ve dvojité zaslepené klinické studii s paralelní skupinou

	BOTOX 200 jednotek (n=30)	BOTOX 100 jednotek (n=45)	BOTOX 50 jednotek (n=38)	Hodnota p*	Hodnota p*
				BOTOX 200 vs. 50 jednotek	BOTOX 100 vs. 50 jednotek
Denní četnost případů inkontinence^a					
Průměrný výchozí stav (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Průměrná změna* ve 2. týdnu	-1,1	-1,0	-1,2		

Průměrná změna* v 6. týdnu** (95% CI)	-1,3 (-1,8; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	0,9123	0,9949
Průměrná změna* ve 12. týdnu	-0,9	-1,4	-1,2		
Objem moči při ranní katetrizaci (mL)^b					
Průměrný výchozí stav (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Průměrná změna* ve 2. týdnu	63,2	29,4	31,6		
Průměrná změna* v 6. týdnu** (95% CI)	87,5 (52,1; 122,8)	34,9 (7,9; 61,9)	21,9 (-7,2; 51,1)	0,0055	0,5117
Průměrná změna* ve 12. týdnu	45,2	55,8	12,9		
Maximální tlak detruzoru během fáze uchovávání (cmH₂O)^b					
Průměrný výchozí stav (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Průměrná změna* v 6. týdnu** (95% CI)	-27,3 (-36,4; -18,2)	-20,1 (-27,3; -12,8)	-12,9 (-20,4; -5,3)	0,0157	0,1737

CI = interval spolehlivosti

* Průměrná změna nejmenších čtverců (LS) a 95% CI a hodnoty p jsou založeny na modelu ANCOVA s výchozí hodnotou jako kovariátem, léčenou skupinou, věkem (< 12 let nebo ≥ 12 let), výchozími příhodami denní inkontinence (≤ 6 nebo > 6) a anticholinergní léčbou (ano/ne) na počátku léčby jako faktory.

** Primární časový parametr

^a Primární cílový parametr

^b Sekundární cílový parametr

Medián trvání odpovědi vycházející z žádosti pacienta o opakování léčby byl 214 dní (31 týdnů), 169 dní (24 týdnů) a 207 dní (30 týdnů) pro BOTOX 50 jednotek, BOTOX 100 jednotek, resp. BOTOX 200 jednotek.

U 99 dětských pacientů, kteří měli negativní výchozí výsledek na vazebné nebo neutralizační protilátky a měli alespoň jednu hodnotitelnou hodnotu po výchozím stavu z jedné randomizované dvojitě zaslepené studie a jedné dvojitě zaslepené prodloužené studie, se u žádného pacienta po podání 50 jednotek až 200 jednotek přípravku BOTOX neobjevily neutralizační protilátky.

PORUCHY KŮŽE A PODKOŽÍ

Primární hyperhidróza axil

Dvojitě zaslepená multicentrická klinická studie byla provedena u pacientů s perzistující bilaterální primární hyperhidrózou, která byla definována na základě gravimetrického měření za těchto podmínek: nejméně 50 mg spontánní produkce potu v každé axile za 5 minut při pokojové teplotě v klidu. 320 pacientů bylo randomizováno tak, že 242 z nich dostalo 50 jednotek přípravku BOTOX a 78 placebo. Respondenti na léčbu byli ti, u kterých došlo minimálně k 50% snížení axilárního pocení oproti výchozímu stavu. Při prvním hodnocení 4 týdny po aplikaci byl podíl respondentů ve skupině

s přípravkem BOTOX 93,8 % proti 35,9 % ve skupině s placebem ($p < 0,001$). Incidence respondentů mezi pacienty ve skupině s přípravkem BOTOX byla nadále signifikantně vyšší ($p < 0,001$), než u pacientů léčených placebem po celou dobu až do 16. týdne.

Následující otevřená studie zahrnovala 207 vhodných pacientů, kteří dostali až 3 kúry přípravku BOTOX. Dvě studie trvající 16 měsíců (dvojitě zaslepená 4 měsíce, pokračující otevřená 12 měsíců) dokončilo celkem 174 pacientů. Incidence klinických odpovědí v 16. týdnu následující po 1. kúře ($n=287$), 2. kúře ($n=123$) a 3. kúře ($n=30$) byla 85,0 %, 86,2 % a 80 %. Průměrná doba trvání účinku ve všech studiích byla 7,5 měsíce po první kúře, avšak u 27,5 % pacientů trval účinek 1 rok i více.

Zkušenosti z klinických studií s použitím BOTOXU u primární axilární hyperhidrózy u dětí ve věku 12 až 18 let jsou omezené. V USA byla provedena jediná, roční, nekontrolovaná studie bezpečnosti s opakovaným podáváním dávky u dětských pacientů ve věku 12 až 17 let ($n=144$) s těžkou primární hyperhidrózou axil. Účastníky studie byly převážně ženy (86,1 %) a běloši (82,6 %). Účastníci byli léčeni dávkou 50 jednotek na jednu axilu, což představuje celkovou dávku 100 jednotek na pacienta na jedno ošetření. U dospívajících však nebyly provedeny žádné studie zaměřené na zjištění dávky, takže nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování. Účinnost a bezpečnost přípravku BOTOX u této skupiny nebyly jednoznačně stanoveny.

Vějířkovité vrásky kolem očí

Do studií bylo zařazeno 1 362 pacientů se středními až velkými vějířkovitými vráskami kolem očí patrnými při širokém úsměvu buď samotnými ($n=445$, studie 191622-098), nebo spolu se středními až velkými glabelárními vráskami patrnými při maximálním zamračení ($n=917$, studie 191622-099).

Injekce přípravku BOTOX významně snížily závažnost vějířkovitých vrásek kolem očí ve srovnání s placebem ve všech časových bodech ($p < 0,001$) po dobu až 5 měsíců. To bylo měřeno podle podílu pacientů, kteří dosáhli stupně závažnosti vrásek kolem očí hodnocených jako žádné nebo mírné při širokém úsměvu v obou pivotních studiích; do dne 150 (ukončení studie) ve studii 191622-098 a do dne 120 (ukončení prvního léčebného cyklu) ve studii 191622-099. U hodnocení zkoušejícím a hodnocení samotným pacientem byl podíl pacientů dosahujících stupně závažnosti vějířkovitých vrásek patrných při širokém úsměvu, hodnocené jako žádné nebo mírně výrazné vrásky, vyšší u pacientů se středně výraznými vějířkovitými vráskami, které jsou patrné při širokém úsměvu při výchozím stavu, v porovnání s pacienty se závažnými vějířkovitými vráskami, které jsou patrné při širokém úsměvu při výchozím stavu. Tabulka 1 shrnuje výsledky v den 30, což byl časový bod primárního cílového parametru účinnosti.

Ve studii 191622-104 (prodloužení studie 191622-099) bylo 101 pacientů, kteří byli dříve randomizováni do placeba, zařazeno do své první léčby dávkou 44 jednotek (U). Pacienti léčení přípravkem BOTOX měli statisticky významný přínos léčby v primárním cílovém parametru účinnosti ve srovnání s placebem v den 30 po jejich první aktivní léčbě. Míra léčebné odpovědi byla podobná jako ve skupině 44 U v den 30 po první léčbě ve studii 191622-099.

Čtyři cykly přípravku BOTOX v dávce 44 U k léčbě vějířkovitých a glabelárních vrásek obdrželo celkem 123 pacientů.

Tabulka 1: Den 30: Hodnocení vějířkovitých vrásek kolem očí při širokém úsměvu provedené zkoušejícím a pacientem – procento odezvy (% pacientů, kteří dosáhli hodnocení u vrásek kolem očí žádné nebo mírné)

Klinická studie	Dávka	BOTOX	Placebo	BOTOX	Placebo
		Hodnocení zkoušejícím		Hodnocení pacientem	
191622-098	24 jednotek (vějířkovité vrásky kolem očí)	66,7 %* (148/222)	6,7 % (15/223)	58,1 %* (129/222)	5,4 % (12/223)
191622-099	24 jednotek (vějířkovité vrásky kolem očí)	54,9 %* (168/306)	3,3 % (10/306)	45,8 %* (140/306)	3,3 % (10/306)

	44 jednotek (24 jednotek vějířkovité vrásky kolem očí; 20 jednotek glabelární vrásky)	59,0 %* (180/305)	3,3 % (10/306)	48,5 %* (148/305)	3,3 % (10/306)
--	--	----------------------	-------------------	----------------------	-------------------

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

Zlepšení vzhledu vějířkovitých vrásek kolem očí patrných při širokém úsměvu od výchozího stavu, hodnocené subjektem, bylo statisticky významné (p<0,001) pro BOTOX (24 U a 44 U) ve srovnání s placebem v den 30 a ve všech časových bodech po každém léčebném cyklu v obou pivotních studiích.

Léčba přípravkem BOTOX v dávce 24 U rovněž významně snížila závažnost vějířkovitých vrásek v klidu. Z 528 léčených pacientů mělo 63 % (330/528) středně výrazné až výrazné vějířkovité vrásky v klidu při výchozím stavu. Z toho bylo 58 % (192/330) pacientů léčených přípravkem BOTOX považováno za respondenty na léčbu (žádné nebo mírné vrásky) 30 dní po aplikaci injekce v porovnání s 11 % (39/352) pacientů léčených placebem.

V dotazníku výsledků u obličejových vrásek (Facial Line Outcomes, FLO-11) byly podíly pacientů, kteří dosáhli zlepšení v hodnocení psychologického dopadu vrásek kolem očí na vnímání věku, atraktivnosti a únavnosti subjektem, statisticky významné (p<0,001) pro BOTOX (24 U a 44 U) ve srovnání s placebem v primárním časovém bodě 30 dnů a ve všech následujících časových okamžicích v obou pivotních studiích.

V pivotních studiích bylo 3,9 % (53/1 362) pacientů starších než 65 let. Pacienti v této věkové skupině měli léčebnou odpověď podle hodnocení zkoušejícím 36 % (v den 30) pro BOTOX (24 U a 44 U). Při analýze podle věkových skupin ≤ 50 let a > 50 let vykázaly obě populace statisticky významné zlepšení v porovnání s placebem. Odpověď na léčbu přípravkem BOTOX v dávce 24 U, hodnocená zkoušejícím, byla nižší u skupiny subjektů ve věku > 50 let než u subjektů ve věku ≤ 50 let (42,0 % a 71,2 % v uvedeném pořadí).

Celková odpověď na léčbu vějířkovitých vrásek přípravkem BOTOX, patrných při širokém úsměvu je nižší (60 %) než léčebná odpověď pozorovaná u léčby glabelárních vrásek, patrných při maximálním zamračení (80 %).

916 pacientů (517 pacientů s dávkou 24 U a 399 pacientů s dávkou 44 U) léčených přípravkem BOTOX mělo provedenou analýzu vzorků na tvorbu protilátek. U žádného pacienta se nevytvořily neutralizující protilátky.

Vrásky na čele

822 pacientů se středně závažnými až závažnými vráskami na čele a glabelárními vráskami patrnými při maximální kontrakci buď samotnými (n=254, studie 191622-142), nebo také se středně výraznými až výraznými vějířkovitými vráskami patrnými při širokém úsměvu (n=568, studie 191622-143) bylo také zařazeno do primární populace k analýze všech primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti. V klinických studiích byly vrásky na čele léčeny ve spojení s glabelárními vráskami.

Jak při posouzení zkoušejícím lékařem, tak pacientem, byl podíl pacientů, kteří dosáhli žádných nebo mírných vrásek na čele patrných při maximálně zvednutém obočí po injekcích přípravku BOTOX, větší než podíl pacientů ošetřených placebem v den 30, časovém bodě primárního cílového parametru účinnosti (tabulka 2). Jsou také uvedeny podíly pacientů, kteří dosáhli minimálního zlepšení o 1 stupeň v závažnosti vrásek na čele od výchozího stavu v klidu a nedosáhli žádné nebo dosáhli mírné závažnosti horních obličejových vrásek při maximální kontrakci.

Tabulka 2: Den 30: Hodnocení vrásek na čele a vrásek v horní části obličeje při maximální kontrakci a v klidu provedené zkoušejícím lékařem a pacientem.

Klinická studie	Cílový parametr	BOTOX	Placebo	BOTOX	Placebo
		Hodnocení zkoušejícím lékařem		Hodnocení pacientem	
Studie 191622-142 40 jednotek (20 jednotek vrásky na čele + 20 jednotek glabelární vrásky)	Vrásky na čele při maximální kontrakci ^a	94,8 % (184/194)	1,7 % (1/60)	87,6 % (170/194)	0,0 % (0/60)
	Vrásky na čele v klidu ^b	86,2 % (162/188)	22,4 % (13/58)	89,7 % (174/194)	10,2 % (6/59)
Studie 191622-143 40 jednotek (20 jednotek vrásky na čele + 20 jednotek glabelární vrásky)	Vrásky na čele při maximální kontrakci ^a	90,5 % (201/222)	2,7 % (3/111)	81,5 % (181/222)	3,6 % (4/111)
	Vrásky na čele v klidu ^b	84,1 % (185/220)	15,9 % (17/107)	83,6 % (184/220)	17,4 % (19/109)
Studie 191622-143 64 jednotek (20 jednotek vrásky na čele + 20 jednotek glabelární vrásky + 24 jednotek vějířkovité vrásky)	Vrásky na čele při maximální kontrakci ^a	93,6 % (220/235)	2,7 % (3/111)	88,9 % (209/235)	3,6 % (4/111)
	Vrásky v horní části obličeje při maximální kontrakci ^c	56,6 % (133/235)	0,9 % (1/111)	Není k dispozici	

^a Podíl pacientů, kteří dosáhnou žádné nebo mírné závažnosti vrásek na čele při maximálně zvednutém obočí.

^b Podíl pacientů s minimálním zlepšením o 1 stupeň od výchozího stavu u závažnosti vrásek na čele v klidu.

^c Podíl respondérů je definovaný jako stejný pacient, který dosáhne žádných nebo mírných vrásek na čele, glabelárních vrásek a vějířkovitých vrásek v každé oblasti obličeje při maximální kontrakci.

Injekce přípravku BOTOX významně snížily závažnost vrásek na obličeji patrných při maximálně zvednutém obočí v porovnání s placebem po dobu až 6 měsíců ($p < 0,05$): To bylo měřeno podle podílu pacientů, kteří dosáhli hodnocení závažnosti vrásek na obličeji žádné nebo mírné při maximální elevaci obočí v obou pivotních studiích; do dne 150 ve studii 191622-142 (21,6 % pacientů léčených přípravkem BOTOX v porovnání s 0 % pacientů ošetřených placebem) a do dne 180 ve studii 191622-143 (6,8 % pacientů léčených přípravkem BOTOX v porovnání s 0 % pacientů ošetřených placebem). Když byly všechny 3 oblasti léčeny současně ve studii 191622-143 (BOTOX, skupina 64 jednotek), snížily injekce přípravku BOTOX významně závažnost glabelárních vrásek až po dobu 6 měsíců (5,5 % pacientů léčených přípravkem BOTOX v porovnání s 0 % pacientů ošetřených placebem) a vrásek na čele až po dobu 6 měsíců (9,4 % pacientů léčených přípravkem BOTOX v porovnání s 0 % pacientů ošetřených placebem).

Celkem 116 a 150 pacientů dostalo během 1 roku 3 cykly léčby přípravkem BOTOX 40 jednotek (20 jednotek u vrásek na čele s 20 jednotkami u glabelárních vrásek) a 64 jednotek (20 jednotek u vrásek na čele, 20 jednotek u glabelárních vrásek a 24 jednotek u vějířkovitých vrásek), v uvedeném pořadí. Četnost odpovědí u zlepšení vrásek na čele byla podobná napříč všemi léčebnými cykly.

Pomocí dotazníku FLO-11 bylo pozorováno zlepšení u pocitů obtěžování vráskami na čele, pocitů, že vypadají starší než skutečně jsou, a přitažlivosti udávané pacientem u významně ($p < 0,001$) vyššího podílu pacientů léčených přípravkem BOTOX 40 jednotek (20 jednotek u vrásek na čele s 20 jednotkami u glabelárních vrásek) a 64 jednotek (20 jednotek u vrásek na čele, 20 jednotek u glabelárních vrásek a 24 jednotek u vějířkovitých vrásek) v porovnání s placebem v primárním časovém bodě dne 30 ve studiích 191622-142 a 191622-143.

Pomocí dotazníku FLSQ (Facial Lines Satisfaction Questionnaire) udávalo 78,1 % (150/192) pacientů ve studii 191622-142 a 62,7 % (138/220) pacientů ve studii 191622-143 zlepšení dopadů souvisejících se vzhledem a emočních dopadů (definované podle položek týkajících se pocitu vyššího věku, negativního sebevědomí, unaveného vzhledu, pocitu smutku, rozhněvaného vzhledu) při léčbě přípravkem BOTOX 40 jednotek (20 jednotek u vrásek na čele s 20 jednotkami u glabelárních vrásek) v porovnání s pacienty ošetřenými placebem 19,0 % (11/58) ve studii 191622-142 a 18,9 % (21/111) ve studii 191622-143 v den 30 ($p < 0,0001$ v obou studiích).

Ve stejném dotazníku udávalo 90,2 % (174/193) pacientů ve studii 191622-142 a 79,2 % (175/221, 40 jednotek) nebo 86,4 % (203/235, 64 jednotek) pacientů ve studii 191622-143, že byli „velmi spokojeni“/„většinou spokojeni“ s přípravkem BOTOX 40 jednotek nebo 64 jednotek v porovnání s pacienty ošetřenými placebem (1,7 % [1/58], 3,6 % [4/110] ve studii 191622-142 a ve studii 191622-143, v uvedeném pořadí), v primárním časovém bodě dne 60 s použitím FLSQ ($p < 0,0001$ v obou studiích).

V pivotních studiích bylo 3,7 % (22/587) pacientů starších než 65 let. Pacienti v této věkové skupině měli léčebnou odpověď hodnocenou zkoušejícím lékařem 86,7 % (13/15) (v den 30) u přípravku BOTOX v porovnání s 28,6 % (2/7) pacientů na placebu. Četnosti odpovědí v této podskupině léčebné přípravkem BOTOX byly podobné jako u celkové populace, ale v důsledku malého počtu pacientů nebyla dosažena statistická významnost.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecná charakteristika léčivé látky:

Studie distribuce u potkanů naznačují pomalou difuzi botulotoxinu typu A označeného I¹²⁵ po injekci do m. gastrocnemius, po které následoval rychlý systémový metabolismus a vyloučení močí. Množství radioaktivně značeného materiálu ve svalu se snížilo na polovinu za přibližně 10 hodin. V místě vpichu se radioaktivita vázala na velké molekuly proteinů, zatímco v plazmě se vázala na malé molekuly, což naznačuje rychlý systémový metabolismus substrátu. Během 24 hodin od podání dávky je 60 % radioaktivity vyloučeno močí. Toxin se pravděpodobně metabolizuje proteázami a molekulární složky se opětovně využijí v normální metabolické cestě.

Klasické studie absorpce, distribuce, biotransformace a eliminace léčivé látky nebyly vzhledem k povaze přípravku prováděny.

Charakteristika po podání u pacientů:

Je pravděpodobné, že může nastat malá systémová distribuce terapeutických dávek přípravku BOTOX. Klinické studie používající elektromyografickou techniku ukázaly zvýšení elektrofyzilogické neuromuskulární aktivity ve svalech vzdálených od místa injekce, která nebyla provázena klinickými příznaky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Reprodukční studie

Pokud je březím myším, potkanům a králíkům podán intramuskulárně BOTOX během období organogeneze, vývoj bez nežádoucích účinků (NOAEL) byl při 4,1, respektive 0,125 jednotek/kg. Vyšší dávky byly spojeny s redukcí fetální hmotnosti a/nebo s opožděnou osifikací a u králíků byly zaznamenány potraty.

Fertilita a reprodukce

Reprodukční NOAEL po i.m. injekci Botoxu byl 4 jednotky/kg u samců a 8 jednotek/kg u samic potkanů. Vyšší dávky byly spojeny se snížením plodnosti v závislosti na dávce. V případech, kdy

došlo k impregnaci, nebyly zaznamenány žádné nepříznivé účinky na počet nebo životaschopnost embryí zplazených nebo počatých léčenými samci nebo samičkami potkanů.

Další studie

Kromě reprodukční toxikologie byly provedeny následující preklinické studie bezpečnosti přípravku BOTOX: akutní toxicita, toxicita po opakovaném injekčním podání, lokální snášenlivost, mutagenita, antigenita, krevní kompatibilita. Během studií použití klinicky relevantní dávky se neobjevilo žádné zvláštní riziko pro lidi.

Ve studii, ve které juvenilní potkani dostávali intramuskulární injekci přípravku BOTOX každý druhý týden od postnatálního věku 21 dní do 3 měsíců v dávkách 8, 16 nebo 24 jednotek/kg, byly pozorovány změny ve velikosti/geometrii kostí spojené s poklesem kostní denzity a kostní hmoty sekundárně jako následek nepoužívání končetiny, chybějící svalové kontrakce a snížení tělesné hmotnosti. Změny byly méně závažné při nejnižší testované dávce, se známkami reverzibility ve všech dávkách. Dávka bez pozorovaných nežádoucích účinků u juvenilních zvířat (8 jednotek/kg) je obdobná maximální dávce pro dospělé (400 jednotek) a nižší než maximální pediatrická dávka (340 jednotek) na základě tělesné hmotnosti (kg).

Při léčbě na dolní končetině u pediatrických pacientů maximální kumulativní dávka během 3měsíčního intervalu obecně nemá překročit 6,0 jednotek/kg tělesné hmotnosti nebo 200 jednotek, podle toho, která hodnota je nižší. Publikovaná intramuskulární LD50 u juvenilních opic je 39 jednotek/kg.

Po podání jednorázové injekce přípravku BOTOX v dávce < 50 jednotek/kg do detruzoru u potkanů nebyla zjištěna systémová toxicita. Při simulaci neúmyslné aplikace injekce byla podána jednorázová dávka přípravku BOTOX (přibližně 7 jednotek/kg) do prostatické části močové trubice a proximálního rekta, semenných váčků a stěny močového měchýře nebo do dělohy u opic (přibližně 3 jednotky/kg) bez nežádoucích klinických účinků. Ve studii sledující opakované podání dávky do detruzoru po 9 měsících (4 injekce) byla zjištěna ptóza při dávce 24 jednotek/kg a mortalita byla zjištěna při dávkách \geq 24 jednotek/kg.

Myofibrická degenerace/regenerace kosterních svalů byla pozorována u zvířat s dávkami 24 jednotek/kg a vyššími. Tyto myopatické změny byly považovány za sekundární účinek systémové expozice. Navíc byla myofibrická degenerace pozorována u jednoho zvířete s dávkou 12 jednotek/kg. Poškození zde bylo málo závažné a nebylo spojeno s žádnou klinickou manifestací. Nemohlo zde být s jistotou určeno, zda se jedná o souvislost s léčbou přípravkem BOTOX. Dávka 12 jednotek/kg odpovídá 3krát vyšší expozici přípravku BOTOX, než představuje doporučená klinická dávka 200 jednotek při močové inkontinenci způsobené neurogenní hyperaktivitou detruzoru (na osobu o hmotnosti 50 kg).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lidský albumin
Chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Protože nebyly provedeny studie inkompatibility, nesmí být BOTOX mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky.

Studie účinnosti prokázaly, že po rekonstituci může být přípravek uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C po dobu 5 dnů.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, je doba a podmínky uchování přípravku před použitím v odpovědnosti uživatele a neměla by normálně být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/nařazení nebyly provedeny za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C nebo v mrazících boxech při teplotě -20 °C až -5 °C.

Uchování přípravku po rekonstituci: viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I uzavřená fialovým hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem s transparentním povrchem a s popisem Allergan 100 U.

Velikost balení 1 a 4 injekční lahvičky o objemu 10 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučuje se připravovat roztok a plnit injekční stříkačku na podložce z buničité vaty, která zachytí případné vystříknutí roztoku. BOTOX se rekonstruuje sterilním 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného bez konzervačních látek. Připravte si příslušné množství rozpouštědla do stříkačky. Viz pokyny k ředění níže.

Tabulka ředění přípravku **BOTOX pro všechny** indikace s výjimkou poruch močového měchýře:

	Injekční lahvička 100 jednotek
Výsledná dávka (jednotky na 0,1 ml)	Množství rozpouštědla (sterilní fyziologický roztok bez konzervačních látek (0,9% injekční roztok chloridu sodného)) přidaného do injekční lahvičky o obsahu 100 jednotek
20 jednotek	0,5 ml
10 jednotek	1 ml
5 jednotek	2 ml
4 jednotky	2,5 ml
2,5 jednotky	4 ml
1,25 jednotky	8 ml

Hyperaktivní močový měchýř:

Pro usnadnění rekonstituce se doporučuje použít injekční lahvičku o obsahu 100 jednotek.

Pokyny k ředění s použitím injekční lahvičky o obsahu 100 jednotek	<ul style="list-style-type: none">• Proveďte rekonstituci jedné injekční lahvičky přípravku BOTOX o obsahu 100 jednotek: do injekční lahvičky přidejte 10 ml sterilního 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného bez konzervačních látek a jemně promíchejte.• Z injekční lahvičky natáhněte 10 ml do 10ml stříkačky.
--	--

Výsledkem bude jedna 10ml injekční stříkačka s celkovým obsahem 100 jednotek rekonstituovaného přípravku BOTOX. Přípravek se musí použít neprodleně po rekonstituci v injekční stříkačce. Nepoužitý roztok chloridu sodného znehodnoťte.

Přípravek je určen k jednorázovému použití, nespotřebovaný roztok je třeba znehodnotit.

Močová inkontinence způsobená neurogení hyperaktivitou detruzoru:

Pro usnadnění rekonstituce se doporučuje použít dvě injekční lahvičky o obsahu 100 jednotek.

Pokyny k ředění s použitím injekčních lahviček o obsahu 100 jednotek	<ul style="list-style-type: none">• Proveďte rekonstituci dvou injekčních lahviček přípravku BOTOX o obsahu 100 jednotek: do každé injekční lahvičky přidejte 6 ml sterilního 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného bez konzervačních látek a jemně promíchejte.• Z každé injekční lahvičky natáhněte 4 ml do každé ze dvou 10ml stříkaček.• Natáhněte zbývající 2 ml z každé injekční lahvičky do třetí 10ml injekční stříkačky.• Rekonstituci dokončete přidáním 6 ml sterilního 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného bez konzervačních látek do každé 10 ml injekční stříkačky a jemně promíchejte.
--	--

Výsledkem budou tři 10ml injekční stříkačky s celkovým obsahem 200 jednotek rekonstituovaného přípravku BOTOX. Přípravek se musí použít neprodleně po rekonstituci v injekční stříkačce. Nepoužitý roztok chloridu sodného znehodnoťte.

Rozpouštědlo se smí do injekční lahvičky aplikovat jen velmi zvolna, neboť bubláním nebo prudkým mícháním ztrácí BOTOX účinnost. Nepoužívejte a zničte injekční lahvičku, pokud rozpouštědlo není vtaženo vakuem do injekční lahvičky. Rekonstituovaný BOTOX je čirý bezbarvý až světle žlutý roztok bez patrných částic nebo sraženin. Rekonstituovaný roztok přípravku BOTOX má být před podáním vizuálně zkontrolován (čirý a bez částic). Naředěný roztok přípravku BOTOX v injekční lahvičce se před podáním může uchovávat v chladničce (při teplotě 2 °C – 8 °C) nejdéle po dobu 24 hodin. Je-li BOTOX v injekční stříkačce dále naředěn k použití pro injekci do detruzoru, má se aplikovat okamžitě. Přípravek je určen k jednorázovému použití, nespotřebovaný roztok je třeba znehodnotit.

Pro bezpečnou likvidaci musí být nepoužité injekční lahvičky po rekonstituci malým množstvím vody autoklávovány. Použité injekční lahvičky, stříkačky, rozlitý roztok atd., mají být autoklávovány nebo zbytek přípravku BOTOX inaktivován 0,5% roztokem chlornanu po dobu 5 minut.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie s.r.o.
Metronom Business Center
Bucharova 2817/13
158 00 Praha 5 – Stodůlky
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

63/568/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 7. 1993

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 6. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 9. 2025