1. LEGEMIDLETS NAVN

BOTOX 50 Allergan-enheter
BOTOX 100 Allergan-enheter
BOTOX 200 Allergan-enheter

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Botulinumtoksin* type A, 50 Allergan-enheter/hetteglass.
Botulinumtoksin* type A, 100 Allergan-enheter/hetteglass.
Botulinumtoksin* type A, 200 Allergan-enheter/hetteglass.
* fra *Clostridium botulinum*
Botulinumtoksinenheter kan ikke overføres fra ett preparat til et annet.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Hvitt pulver.
BOTOX-preparatet er et tynt, hvitt bunnfall som kan være vanskelig å se på bunnen av hetteglasset.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nevrologiske sykdommer:

BOTOX er indisert til symptomatisk behandling av:

- **Fokal spastisitet** i ankel og fot hos oppegående **barn** over to år **med cerebral parese**, som et tillegg til rehabiliterende behandling.
- **Fokal spastisitet** i håndledd og hånd hos **voksne slagpasienter**.
- **Fokal spastisitet** i ankel og fot hos **voksne slagpasienter** (se pkt. 4.4).
- **Blefarospasme, hemifacial spasme** og assosierte dystonier.
- **Cervikal dystoni** (spastisk torticollis).
- Symptomlindring hos voksne som oppfyller kriteriene for **kronisk migrene** (hodepine i ≥ 15 dager per måned hvorav minst 8 dager med migrene) hos pasienter som har respondert utilfredsstillende eller er intolerante overfor profylaktisk behandling av migrene (se pkt. 4.4).

BOTOX er indisert til behandling av:

Blæresykdommer:

- **Idiopatisk overaktiv blære** med symptomer på urininkontinens, trang og frekvens hos voksne pasienter som har inadekvat respons på, eller er intolerante for antikolinergiske preparater.
- Urininkontinens hos voksne med **nevrogen overaktivitet i detrusor** som følge av nevrogen blære grunnet stabil subcervical ryggmargsskade eller multippel sklerose.

Hud- og underhudssykdommer:

- Vedvarende, alvorlig primær **aksillær hyperhidrose** som forstyrrer daglige gjøremål og som er

resistent mot topikal behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Botulinumtoksinenheter kan ikke overføres fra ett preparat til et annet. Dosering som er anbefalt i Allergan-enheter er forskjellig fra andre botulinumtoksinpreparater.

Kronisk migrene bør diagnostiseres av, og BOTOX må kun administreres under overvåkning av, nevrologer som er spesialister på behandling av kronisk migrene.

Eldre pasienter

Det er ikke nødvendig med en spesifikk dosejustering for bruk hos eldre. Innledende dosering bør begynne ved den laveste anbefalte dosen for den spesifikke indikasjonen. For gjentatte injeksjoner anbefales det å bruke den laveste, effektive dosen med størst klinisk indisert intervall mellom injeksjonene. Eldre pasienter med betydelig anamnese og samtidig bruk av andre legemidler bør behandles med forsiktighet. Det er begrensede data for pasienter over 65 år behandlet med BOTOX for spastisitet i over- og underekstremitetene etter slag. Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1 for ytterligere informasjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av BOTOX for andre indikasjoner enn de som er beskrevet for den pediatriske populasjonen i pkt. 4.1, har ikke blitt fastslått. Ingen doseringsanbefalinger kan gis for andre indikasjoner enn pediatrisk fokal spastisitet forbundet med cerebral parese. For denne indikasjonen skal BOTOX kun administreres av leger med erfaring innen vurdering og behandling av pediatrisk fokal spastisitet, og som en del av et strukturert rehabiliteringsprogram.

Nåværende tilgjengelige data på pediatriske populasjoner er beskrevet i pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1, som vist i tabellen nedenfor.

• Blefarospasme/Hemifacial spasme	12 år (se pkt. 4.4 og 4.8)
• Cervikal dystoni	12 år (se pkt. 4.4 og 4.8)
• Fokal spastisitet hos pediatriske pasienter	2 år (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8)
• Primær aksillær hyperhidrose	12 år (begrenset erfaring hos ungdom mellom 12 og 17 år, se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1)
• Pediatrisk nevrogen overaktivitet i detrusor	5–17 år (se pkt. 4.8 og 5.1)
• Pediatrisk overaktiv blære	12–17 år (se pkt. 4.8 og 5.1)

Følgende informasjon er viktig:

Dersom flere forskjellige hetteglass-størrelser av BOTOX er del av én injeksjonsprosedyre, bør man utvise forsiktighet og sørge for at den korrekte mengden av fortynningsmiddel brukes ved rekonstituering av et bestemt antall enheter pr. 0,1 ml. Mengde fortynningsmiddel varierer mellom BOTOX 50 Allergan-enheter, **BOTOX 100 Allergan-enheter og BOTOX 200 Allergan-enheter. Hver sprøyte bør merkes deretter.**

BOTOX skal kun rekonstitueres med steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning. En egnet mengde fortynningsmiddel trekkes opp i en sprøyte. Se fortynningstabeller i pkt. 6.6.

Dette preparatet er kun til engangsbruk og eventuell ubrukt oppløsning skal kastes.

For instruksjoner om bruk, håndtering og destruksjon av hetteglass, se pkt. 6.6.

Administrasjonsmåte

Se spesifikk veiledning for hver indikasjon beskrevet nedenfor.
Behandling med BOTOX skal kun gis av leger med adekvate kvalifikasjoner og med kunnskaper om behandlingen og om bruken av nødvendig utstyr.

Generelt gjeldende optimal dosering og antall injeksjonssteder per muskel er ikke fastsatt for alle indikasjoner. I disse tilfellene må derfor legen utarbeide individuelle behandlingsregimer. Optimal dosering bør bestemmes ved titrering, men den maksimalt, anbefalte dose skal ikke overskrides.

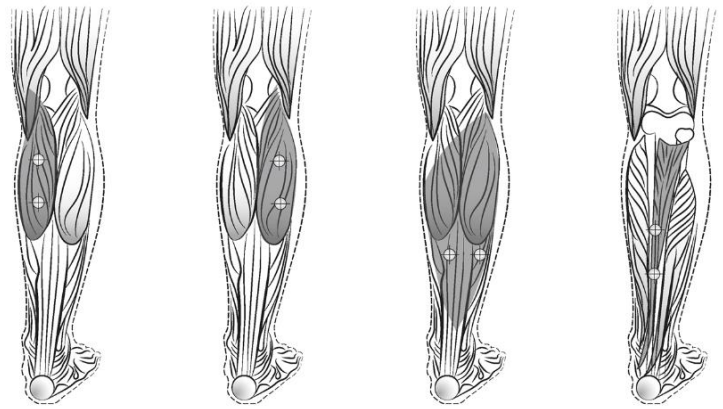
NEVROLOGISKE SYKDOMMER:

Fokal spastisitet i underekstremitetene hos pediatriske pasienter

Anbefalt nål: Steril nål av passende størrelse. Nålens lengde skal bestemmes basert på muskelsted og dybde.

Administrasjonsveiledning: Lokalisering av aktuelle muskler med teknikker som elektromyografisk veiledning (EMG), nervestimulering eller ultralyd anbefales. Før injeksjon kan det brukes lokal anestesi eller lokal anestesi i kombinasjon med minimal eller moderat sedasjon, i henhold til lokal praksis. Sikkerhet og effekt av BOTOX ved behandling av pediatrisk spastisitet har ikke blitt evaluert ved generell anestesi eller dyp sedasjon/analgesi.

Følgende diagram viser injeksjonsstedene ved pediatrisk spastisitet i underekstremitetene:



Anbefalt dose: Anbefalt dose ved behandling av pediatrisk spastisitet i underekstremitetene er 4 enheter/kg til 8 enheter/kg kroppsvekt fordelt på de affiserte musklene.

BOTOX dosering etter muskler ved pediatrisk spastisitet i underekstremitetene:

Injiserte muskler	BOTOX 4 enheter/kg* (maksimale enheter per muskel)	BOTOX 8 enheter/kg** (maksimale enheter per muskel)	Antall injeksjons-steder
Påkrevde ankelmuskler Gastrocnemius, medialt hode	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2
Gastrocnemius, lateralt hode	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2
Soleus	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2
Tibialis posterior	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2

* overskred ikke en totaldose på 150 enheter
** overskred ikke en totaldose på 300 enheter

Maksimal totaldose: Totaldosen av BOTOX som administreres i underekstremitetene per behandlingsrunde skal ikke overskride 8 enheter/kg kroppsvekt eller 300 enheter, avhengig av hva som er lavest. Hvis behandlende lege finner det aktuelt, bør pasienten vurderes for gjentatt injeksjon når klinisk effekt etter forrige injeksjon har avtatt, ikke tidligere enn 12 uker etter forrige injeksjon. Ved behandling av begge underekstremiteter skal totaldosen ikke overskride det laveste av 10 enheter/kg kroppsvekt og 340 enheter, innenfor en 12-ukersperiode.

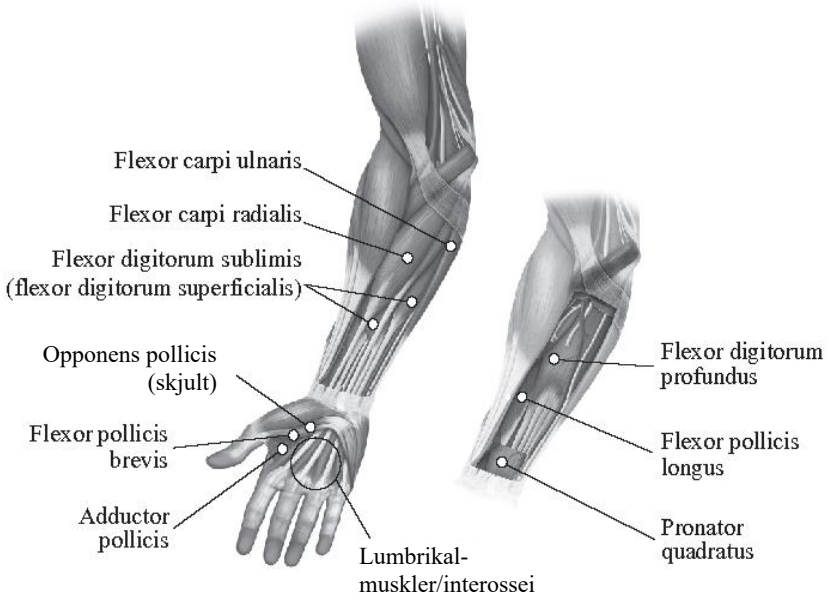
Ytterligere informasjon: Behandling med BOTOX er ikke tiltenkt å erstatte vanlige standard rehabiliteringsregimer. Klinisk bedring sees vanligvis innen to uker etter injeksjonen. Behandlingen gjentas når klinisk effekt etter forrige injeksjon avtar, men ikke oftere enn hver tredje måned.

Fokal spastisitet i overekstremitetene forbundet med slag hos voksne

Anbefalt nål: Steril nål på 25, 27 eller 30 gauge. Nålens lengde skal bestemmes basert på muskelsted og dybde.

Administrasjonsveiledning: Lokalisering av aktuelle muskler med elektromyografisk veiledning eller nervestimulerings- eller ultralydteknikker kan være nyttig. Flere injeksjonssteder kan gi BOTOX en mer ensartet kontakt med innerverte områder i muskelen, og dette er spesielt nyttig for større muskler.

Følgende diagram indikerer injeksjonsstedene for spastisitet i overekstremitetene hos voksne:



Anbefalt dose:

Anbefalt dose ved behandling av spastisitet i overekstremitetene hos voksne er opptil 240 enheter fordelt på de affiserte musklene som angitt i tabellen nedenfor. Maksimal dose ved én behandling er 240 enheter.

Den nøyaktige doseringen og antallet injeksjonssteder bør tilpasses hver pasient basert på størrelse, antall og plassering av de aktuelle musklene, hvor alvorlig spastisiteten er, tilstedeværelse av lokal muskelsvakhet og pasientens respons på tidligere behandling.

Muskel	**Anbefalt dose; antall steder**
Underarm	
Pronator quadratus	10 – 50 enheter, 1 sted
Håndledd	
Flexor carpi radialis	15 – 60 enheter, 1-2 steder
Flexor carpi ulnaris	10 – 50 enheter, 1-2 steder
Fingre/hånd	
Flexor digitorum profundus	15 – 50 enheter, 1-2 steder
Flexor digitorum sublimis/superficialis	15 – 50 enheter, 1-2 steder
Lumbrikalmuskler*	5 – 10 enheter, 1 sted
Interossei*	5 – 10 enheter, 1 sted
Tommel	
Adductor pollicis	20 enheter, 1-2 steder
Flexor pollicis longus	20 enheter, 1-2 steder
Flexor pollicis brevis	5 – 25 enheter, 1 sted
Opponens pollicis	5 – 25 enheter, 1 sted

*Ved injeksjon i både lumbrikalmuskler og/eller interossei er anbefalt maksimaldose 50 enheter per hånd.

Ytterligere informasjon:

Ved kontrollerte kliniske forsøk ble pasientene fulgt opp i 12 uker etter en enkelt behandling. Forbedringer i muskeltonusen oppstod innen to uker. Maksimal effekt kunne vanligvis ses etter fire til seks uker. Ved en åpen fortsettelsesstudie fikk de fleste pasientene ny

injeksjon etter et intervall på 12 til 16 uker, når virkningen på muskeltonusen hadde gått tilbake. Disse pasientene fikk opptil fire injeksjoner, med en maksimal kumulativ dose på 960 enheter over 54 uker. Hvis behandlende lege finner det aktuelt, kan gjentatte doser administreres når virkningen av tidligere injeksjon har gått tilbake, ikke tidligere enn 12 uker etter forrige injeksjon. Graden av og mønsteret til muskelspastisiteten ved tidspunktet for ny injeksjon kan gjøre det nødvendig å endre dosen med BOTOX og injisere i andre muskler enn tidligere. Laveste effektive dose bør benyttes.

Fokal spastisitet i underekstremitetene forbundet med slag hos voksne

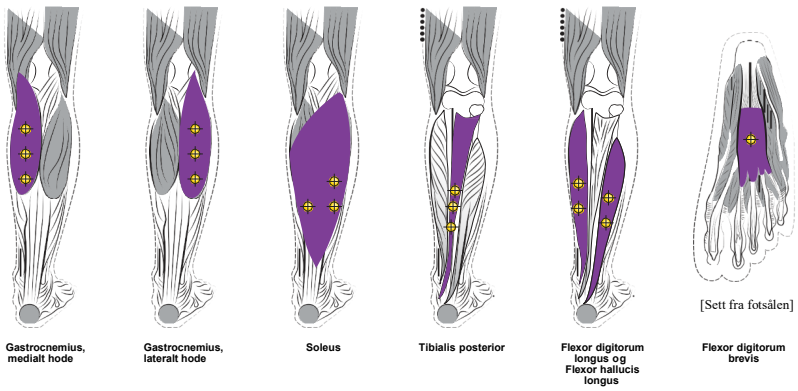
Anbefalt nål:

Steril nål på 25, 27 eller 30 gauge. Nålens lengde skal bestemmes basert på muskelsted og dybde.

Administrasjonsveiledning:

Lokalisering av aktuelle muskler med elektromyografisk veiledning eller nervestimuleringsteknikker kan være nyttig. Flere injeksjonssteder kan gi BOTOX en mer ensartet kontakt med innerverte områder i muskelen, og dette er spesielt nyttig for større muskler.

Følgende diagram viser injeksjonsstedene ved spastisitet i underekstremitetene hos voksne:



Anbefalt dose:

Den anbefalte dose for behandling av spastisitet i underekstremitetene hos voksne knyttet til ankelen og foten, er 300 enheter til 400 enheter fordelt på opptil 6 muskler, som angitt i følgende tabell. Anbefalt maksimaldose ved én behandling er 400 enheter.

BOTOX dosering etter muskler ved spastisitet i underekstremitetene hos voksne:

Muskel	**Anbefalt dose Samlet dosering; antall steder**
Gastrocnemius Medialt hode Lateralt hode	 75 enheter, 3 steder 75 enheter, 3 steder
Soleus	75 enheter, 3 steder
Tibialis posterior	75 enheter, 3 steder
Flexor hallucis longus	50 enheter, 2 steder
Flexor digitorum longus	50 enheter, 2 steder
Flexor digitorum brevis	25 enheter, 1 sted

Ytterligere informasjon:

Hvis behandlende lege finner det aktuelt, bør pasienten vurderes for

gjentatt injeksjon når klinisk effekt etter forrige injeksjon har avtatt, ikke tidligere enn 12 uker etter forrige injeksjon.

Blefarospasme/hemifacial spasme

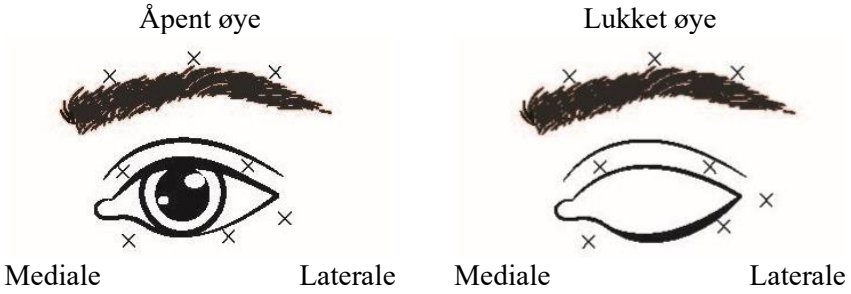
Anbefalt nål: Steril nål, 27-30 gauge/0,40–0,30 mm.

Administrasjonsveiledning: Det er ikke nødvendig med elektromyografisk veiledning.

Anbefalt dose: Det anbefales å starte med å injisere 1,25-2,5 enheter i mediale og laterale orbicularis oculi i det øvre øyelokket og i laterale orbicularis oculi i det nedre. Det kan være nødvendig med ytterligere injeksjoner i området rundt øyebrynene, i laterale orbicularis samt i øvre ansiktshalvdel dersom spasmer her påvirker synet.

Maksimal totaldose: Startdosen bør ikke overskride 25 enheter per øye. Ved behandling av blefarospasme bør samlet dosering ikke overskride 100 enheter hver 12 uke.

Ytterligere informasjon: Ved å unngå injeksjon nær levator palpebra superior kan man redusere risikoen for ptosis. Ved å unngå injeksjoner i mediale nedre øyelokk, og dermed redusere diffusjon i musculus obliquus inferius, kan man redusere risikoen for diplopia. Følgende diagram viser mulige injeksjonssteder:



Vanligvis sees de første virkningene av injeksjonene etter tre dager og når maksimalt nivå én til to uker etter behandling. Hver behandling varer rundt tre måneder, og prosedyren kan gjentas ved behov. Ved gjentatt behandling kan dosen økes inntil dobbel dose hvis responsen fra den første behandlingen betraktes å være utilstrekkelig. Det synes imidlertid å være liten effekt å oppnå ved å injisere mer enn 5 enheter per injeksjonssted. Vanligvis er det ingen ytterligere fordeler ved å behandle oftere enn hver tredje måned.

Pasienter med hemifacial dystoni eller forstyrrelser i N. VII bør behandles som for ensidig blefarospasme, med injisering i andre affekterte ansiktsmuskler (f.eks. zygomaticus major, orbicularis oris) ved behov.

Cervikal dystoni

Anbefalt nål: Passende nålestørrelse (vanligvis 25-30 gauge/0,50–0,30 mm).

Administrasjonsveiledning: I kliniske studier innebar behandling av cervikal dystoni typisk injeksjon av BOTOX i sternokleidomastoideus, levator scapula,

skalener, splenius capitis, semispinalis, longissimus og/eller kappemuskler. Denne listen er ikke helt utfyllende, da alle muskler som er ansvarlige for å kontrollere hodestillingen kan være involverte og derfor kreve behandling.

Riktig dosering må bestemmes utfra faktorer som muskelmasse og graden av hypertrofi eller atrofi. Muskelaktiveringsmønstre kan endres spontant ved cervikal dystoni uten endring av klinisk form av dystoni.

Hvis det er vanskelig å isolere de enkelte musklene, bør injeksjon utføres ved hjelp av elektromyografisk assistanse.

Anbefalt dose: Det bør ikke injiseres mer enn 200 enheter totalt ved første behandling. Dosen kan eventuelt justeres ved neste behandling avhengig av initiell respons.

I tidlige kontrollerte kliniske studier for å fastsette sikkerhet og effekt ved cervikal dystoni, varierte dosene med fortynnet BOTOX fra 140 til 280 enheter. I nyere studier har dosene variert fra 95 til 360 enheter (med tilnærmet gjennomsnitt på 240 enheter). Som ved all legemiddelbehandling, bør startdosen for nye pasienter begynne på den laveste effektive dosen. Høyst 50 enheter bør gis per injeksjonssted og ikke mer enn 100 enheter i sternokleidomastoideus. For å redusere forekomsten av dysfagi bør ikke sternokleidomastoideus behandles bilateralt.

Maksimal totaldose: En sammenlagt dose på 300 enheter per behandling bør ikke overskrides. Det optimale antall injeksjonssteder avhenger av størrelsen på muskelen. Behandlingsintervaller på under 10 uker anbefales ikke.

Ytterligere informasjon: Klinisk bedring sees vanligvis innen to uker etter injeksjonen. Maksimal klinisk effekt oppnås vanligvis først etter seks uker. Varigheten på effekten rapportert i kliniske undersøkelser viste betydelig variasjon (fra 2 til 33 uker) med en normal varighet på ca 12 uker.

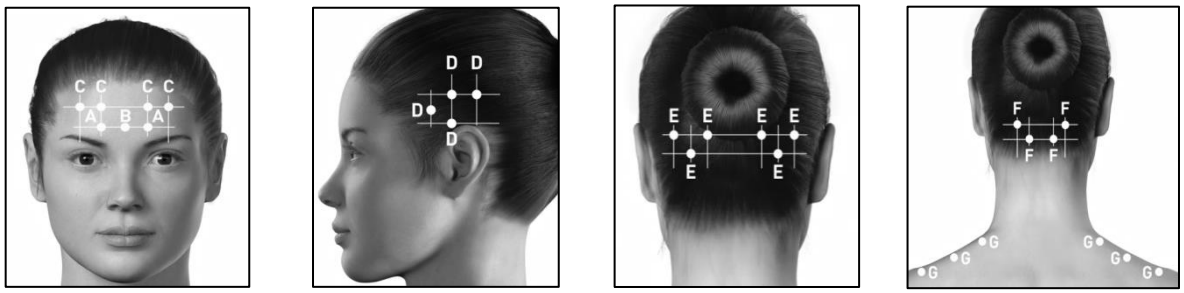
Kronisk migrene

Anbefalt nål: Steril 30 gauge, 0,5 tommers nål

Administrasjonsveiledning: Injeksjonene bør fordeles over 7 spesifikke hode-/nakkemuskelområder som spesifisert i tabellen under. Det kan være behov for en 1-tommers nål i nakkeregionen for pasienter med ekstremt tykke nakkemuskler. Med unntak av procerus-muskelen, som bør injiseres på 1 sted (medial), bør alle musklene injiseres bilateralt med halvparten av injeksjonsstedene på venstre side, og halvparten på høyre side av hodet og nakken. Hvis det er mer fremtredende smerte noen steder, kan det administreres ekstra injeksjoner på én eller begge sider i opp til 3 spesifikke muskelgrupper (occipitalis, temporalis og trapezius), opp til maksimal dose per muskel som vist i tabellen under.

Følgende diagram indikerer injeksjonsstedene:

1 2 3 4



A. Corrugator: 5 E på hver side

B. Procerus: 5 E (ett sted)

C. Frontalis: 10 E på hver side

D. Temporalis: 20 E på hver side

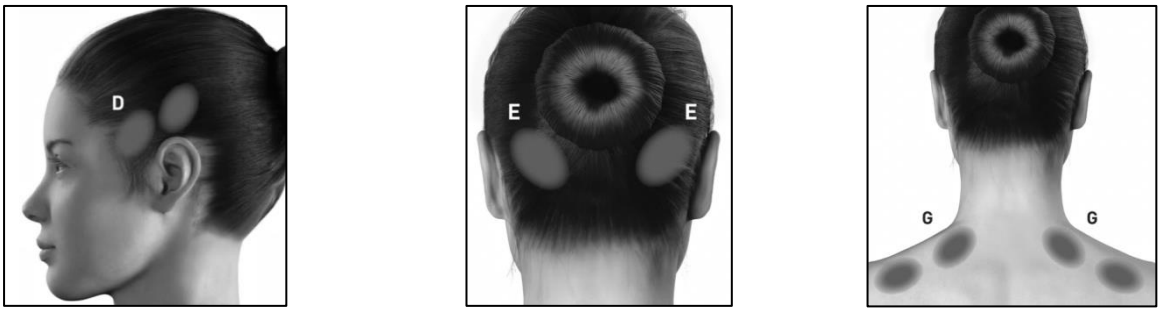
E. Occipitalis: 15 E på hver side

F. Cervikal paraspinal: 10 E på hver side

G. Trapezius: 15 E på hver side

Følgende diagram indikerer anbefalte muskelgrupper forvalgfrie ytterligere injeksjoner:

5 6 7



D. Temporalis: 5 E /sted (≤ 2 ytterligere steder)

E. Occipitalis: 5 E/sted (≤ 2 ytterligere steder)

G. Trapezius 5 E/sted (≤ 4 ytterligere steder)

Anbefalt dose: 155 enheter til 195 enheter administrert intramuskulært som 0,1 ml (5 enheter) injeksjoner på 31 til 39 steder.

BOTOX Dosering via muskel for kronisk migrene:

	Anbefalt dose
Hode-/nakkeområde	**Samletdosering (antall steder*)**
Corrugator**	10 enheter (2 steder)
Procerus	5 enheter (1 sted)
Frontalis**	20 enheter (4 steder)
Temporalis**	40 enheter (8 steder) opp til 50 enheter (opp til 10 steder)

Occipitalis**	30 enheter (6 steder) opp til 40 enheter (opp til 8 steder)
Cervikal paraspinal muskelgruppe**	20 enheter (4 steder)
Trapezius**	30 enheter (6 steder) opp til 50 enheter (opp til 10 steder)
Totaldoseområde:	**155 enheter til 195 enheter 31 til 39 steder**

*1 IM injeksjonssted = 0,1 ml = 5 enheter BOTOX
**Dose distribuert bilateralt

Ytterligere informasjon: Anbefalt regime for gjentatt behandling er hver 12. uke.

BLÆRESYKDOMMER:

Pasienter bør ikke ha en urinveisinfeksjon ved tidspunktet for behandlingen.
Profylaktisk antibiotika bør gis 1-3 dager før behandling, på behandlingsdagen, og 1-3 dager etter behandling.

Det anbefales at pasienter seponerer platehemmende behandling i minst 3 dager før injeksjonsprosedyren. Pasienter som behandles med antikoagulantia må få nøye oppfølging for å redusere risikoen for blødninger.

Ved behandling av urininkontinens bør BOTOX administreres av leger med erfaring med vurdering og behandling av blæredysfunksjon (f.eks. urologer og urogynekologer).

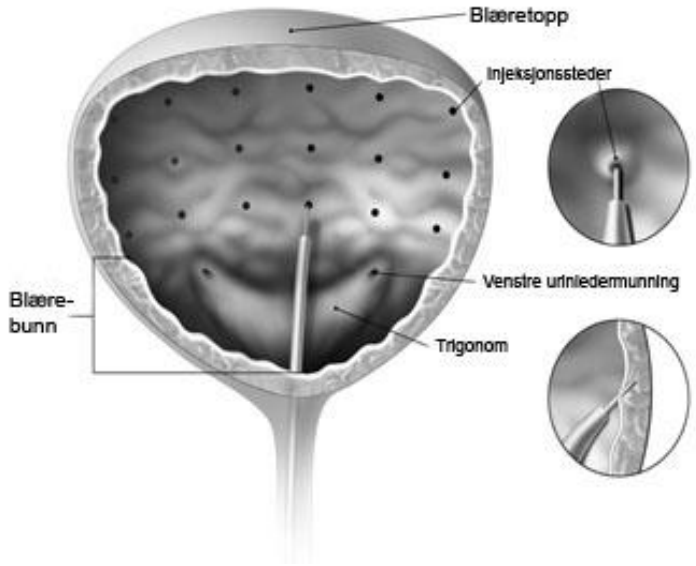
Overaktiv blære

Anbefalt nål: Et fleksibelt eller stivt cystoskop kan brukes. Injeksjonsnålen skal fylles (primes) med ca. 1 ml av den rekonstituerte BOTOX før injeksjonene starter (avhengig av nålens lengde) for å fjerne eventuell luft.

Administrasjonsveiledning: Før injeksjon kan det brukes en intravesikal instillasjon av fortynnet lokal anestesi, med eller uten sedasjon, i henhold til lokal praksis. Hvis en lokal anestesi-instillasjon utføres, skal blæren tømmes og skylles med steril natriumkloridoppløsning før de neste punktene i prosedyren.

Rekonstituert BOTOX (100 enheter/10 ml) injiseres i detrusormuskelen via et fleksibelt eller stivt cystoskop. Trigonom og blærebunn må unngås. Blæren skal være instillert med nok natriumkloridoppløsning for å oppnå tilstrekkelig visualisering for injeksjonene, men overdistensjon skal unngås.

Nålen skal settes ca. 2 mm inn i detrusor, og 20 injeksjoner på 0,5 ml hver (totalvolum 10 ml) skal gjøres ca. 1 cm fra hverandre (se figuren nedenfor). For den siste injeksjonen, skal ca. 1 ml steril 0,9 % natriumklorid inkesjonsvæske, oppløsning injiseres slik at hele dosen leveres. Etter at injeksjonene er gitt, skal ikke natriumkloridoppløsningen som brukes til visualisering av blæreveggen tømmes ut slik at pasientene kan vise sin evne til å tømme seg før de forlater klinikken. Pasienten bør være under observasjon i minst 30 minutter etter injeksjonen og inntil en spontan tømming er skjedd.



Anbefalt dose: Anbefalt dose er 100 enheter BOTOX, som injeksjoner på 0,5 ml (5 enheter) fordelt på 20 steder i detrusor.

Ytterligere informasjon: Klinisk forbedring kan skje innen 2 uker. Pasienter skal vurderes for reinjeksjon når den kliniske effekten av den forrige injeksjonen er svekket (gjennomsnittlig varighet i fase 3-kliniske studier var 166 dager [~24 uker], basert på pasientens forespørsel om gjentatt behandling), men ikke tidligere enn 3 måneder fra forrige blæreinjeksjon.

Urininkontinens på grunn av nevrogen overaktivitet i detrusor

Anbefalt nål: Et fleksibelt eller stivt cystoskop kan brukes. Injeksjonsnålen skal fylles (primes) med ca.1 ml før injeksjonene settes (avhengig av nålens lengde) for å fjerne luft.

Administrasjonsveiledning: En intravesikal instillasjon med fortynnet bedøvelse (med eller uten sedasjon) eller generell anestesi kan brukes før injeksjon, i henhold til institusjonens praksis. Hvis en lokal instillasjon med bedøvelse utføres, bør blæren tømmes og skylles med sterilt natriumkloridoppløsning før de neste trinnene i injeksjonsprosedyren utføres.

Rekonstituert BOTOX (200 enheter/30 ml) injiseres i detrusormuskelen via et fleksibelt eller stivt cystoskop, og trigonom og blærebunn må unngås. Blæren bør være instillert tilstrekkelig med natriumkloridoppløsning for å oppnå god nok visualisering for injeksjonene, men for stor distensjon bør unngås.

Nålen skal settes ca. 2 mm inn i detrusor, og 30 injeksjoner på 1 ml hver (totalt volum på 30 ml) bør fordeles ca. 1 cm fra hverandre (se figuren over). I den siste injeksjon bør ca. 1 ml sterilt 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning injiseres slik at en fullstendig dose er satt. Etter at injeksjonene er satt, bør natriumkloridoppløsningen som brukes til visualisering av blæreveggen, tømmes ut. Pasienten bør være under observasjon i minst 30 minutter etter at injeksjonen er satt.

Anbefalt dose: Den anbefalte dosen er 200 enheter BOTOX som 1 ml (~ 6,7 enheter)-

injeksjoner fordelt på 30 steder i detrusor.

Ytterligere informasjon: Klinisk bedring inntrer vanligvis innen 2 uker. Pasientene bør vurderes for reinjeksjon når den kliniske effekten av foregående injeksjon er redusert (median varighet i de fase 3-kliniske studiene var 256–295 dager (~36-42 uker) for BOTOX 200 enheter), basert på pasientens forespørsel om gjentatt behandling, men tidligst 3 måneder fra forrige blæreinjeksjon.

HUD- OG UNDERHUDSSYKDOMMER:

Primær aksillær hyperhidrose

Anbefalt nål: Steril nål på 30 gauge.

Administrasjonsveiledning: Hyperhidrotisk område kan defineres ved hjelp av standard fargeteknikker, f. eks. Minors jod-stivelsestest.

Anbefalt dose: 50 enheter BOTOX injiseres intradermalt, jevnt fordelt på flere steder ca 1-2 cm fra hverandre, innenfor hyperhidrotisk område i hver aksille.

Maksimal totaldose: Andre doser enn 50 enheter per aksille kan ikke anbefales. Injeksjonene bør ikke gjentas oftere enn hver 16. uke (se pkt. 5.1).

Ytterligere informasjon: Klinisk bedring sees som regel innen første uke etter injeksjonen. Gjentatt injeksjon av BOTOX kan gis når klinisk effekt av foregående injeksjon avtar og behandlende lege finner det nødvendig.

ALLE INDIKASJONER:

Ved behandlingssvikt etter første behandlingsrunde, dvs. ingen signifikant klinisk bedring fra utgangspunktet én måned etter injeksjon, bør følgende tiltak iverksettes:
- Klinisk kontroll, noe som kan omfatte elektromyografisk undersøkelse av spesialister av virkningen til toksinet på den injiserte muskulaturen,
- Analyse av årsaken til svikten, f.eks.dårlig seleksjon av muskler for injeksjon, utilstrekkelig dose, dårlig injeksjonsteknikk, tilstedeværelse av fast kontraktur, for svak muskelantagonist, utvikling av toxin-nøytraliserende antistoffer,
- Revurdering av behandlingen med botulinumtoksin type A,
- Hvis det ikke forekommer bivirkninger etter første behandlingsrunde, iverksettes en ny behandlingsrunde som følger: i) juster dosen i forhold til analysen av den tidligere behandlingssvikten, ii) bruk EMG og iii) la det være et tre måneders opphold mellom de to behandlingsrundene.

Ved behandlingssvikt eller redusert effekt etter gjentatte injeksjoner bør det anvendes alternative behandlingsmetoder.

Ved behandling av voksne pasienter, inkludert ved behandling av flere indikasjoner, skal maksimal kumulativ dose ikke overskride 400 enheter innenfor en 12-ukersperiode.

4.3 Kontraindikasjoner

BOTOX er kontraindisert:
- hos personer med kjent overfølsomhet for botulinumtoksin type A, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- ved infeksjon på det planlagte injeksjonsstedet.

BOTOX for kontroll av blæresykdommer er også kontraindisert:
- hos pasienter som har urinveisinfeksjon ved tidspunktet for behandlingen,
- hos pasienter med akutt urinretensjon på tidspunktet for behandling, som ikke rutinemessig kateteriseres,
- hos pasienter som ikke er villige og/eller i stand til å starte opp med kateterisering etter behandling hvis dette er nødvendig.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anbefalte doseringer og doseringshyppighet for BOTOX bør ikke overskrides på grunn av faren for overdosering, forverret muskelsvakhet, fjernspredning av toksin og dannelse av nøytraliserende antistoffer. Startdosen for nye pasienter bør begynne på den anbefalte dosen for den spesifikke indikasjonen.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Forskrivere og pasienter bør være oppmerksomme på at bivirkninger kan oppstå til tross for at tidligere injeksjoner er blitt godt tolerert. Det bør derfor utvises forsiktighet ved hver administrasjon.

Bivirkninger relatert til spredning av toksin langt unna administrasjonsstedet er rapportert (se pkt. 4.8), av og til med dødelig utfall, som i noen tilfeller var forbundet med dysfagi, lungebetennelse og/eller annen signifikant svekkelse. Symptomene samsvarer med virkningsmekanismen til botulinumtoksin og er rapportert timer til uker etter injeksjon.

Tilfeller av iatrogen botulisme er rapportert etter injeksjon av legemidler som inneholder botulinumtoksin. Pasienter og omsorgspersoner bør rådes til å oppsøke lege umiddelbart hvis de opplever tegn eller symptomer som samsvarer med spredning av botulinumtoksineffekten, eller hvis det oppstår svelge-, tale- eller respirasjonsvansker (se pkt. 4.9).

Risikoen for symptomer fra spredning av toksin er sannsynligvis størst hos pasienter med underliggende tilstander og komorbiditet som disponerer dem for disse symptomene, inkludert barn og ungdom som behandles for spastisitet, som behandles med høye doser.

Pasienter som behandles med terapeutiske doser kan også få forverret muskelsvakhet.

Nytte-risikoimplikasjonene for den enkelte pasient bør vurderes før oppstart av behandling med BOTOX.

Dysfagi er også rapportert etter injeksjon andre steder enn i cervikal muskulatur (se pkt. 4.4 «Cervikal dystoni»).

BOTOX bør brukes med ekstrem forsiktighet og under nøye overvåking hos pasienter med subkliniske eller kliniske holdepunkter for defekt nevromuskulær overføring, f.eks. myastenia gravis eller Lambert-Eatons syndrom, hos pasienter med perifer motorisk nevropatisk sykdom (f.eks. amyotrof lateralsklerose og motorisk nevropati) og hos pasienter med underliggende nevrologiske sykdommer. Slike pasienter kan ha økt følsomhet for midler som BOTOX, selv ved terapeutiske doser, noe som kan medføre uttalt muskelsvakhet og økt risiko for klinisk signifikante systemiske bivirkninger, inkludert alvorlig dysfagi og respirasjonshemming. Botulinumtoksinpreparatet bør brukes under spesialisttilsyn hos disse pasientene, og bør kun brukes dersom nytten av behandlingen anses å oppveie risikoen. Pasienter som tidligere har hatt dysfagi og aspirasjon bør behandles med ekstrem forsiktighet.

Pasienter eller omsorgspersoner bør oppfordres til å oppsøke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis det oppstår svelge-, tale- eller respirasjonsproblemer.

Som ved all behandling for å få pasienter med nedsatt aktivitet til å gjenoppta aktivitet, bør pasienten

oppfordres til å gjenoppta aktiviteten gradvis.

Den aktuelle anatomien og alle endringer i anatomien forårsaket av tidligere kirurgiske inngrep, må være kjent før behandling med BOTOX, og injeksjon i utsatte anatomiske strukturer må unngås.

Pneumothorax forbundet med injeksjonsprosedyren er rapportert etter administrasjon av BOTOX nær thorax. Forsiktighet bør utvises ved injeksjon i nærheten av lungene (særlig lungespissene) eller andre utsatte anatomiske strukturer.

Alvorlige bivirkninger, inkludert fatale utfall, er rapportert hos pasienter som hadde fått injeksjoner av BOTOX direkte i spyttkjertler, oro-lingual-farynx-området, øsofagus eller mage ved ikke-godkjent («off-label») bruk. Noen pasienter hadde underliggende dysfagi eller signifikant debilitet.

Alvorlige og/eller umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner er rapportert i sjeldne tilfeller, inkludert anafylaksi, serumsyke, urtikaria, bløtvevsødem og dyspné. Noen av disse reaksjonene er rapportert etter bruk av BOTOX alene eller i forbindelse med andre preparater forbundet med lignende reaksjoner. Hvis det oppstår en slik reaksjon bør videre injeksjon av BOTOX avbrytes og egnet medisinsk behandling, som epinefrin, gis omgående. Ett tilfelle av anafylaksi er blitt rapportert der en pasient døde etter injisering med BOTOX, feilaktig fortynnet med 5 ml 1 % lidokain.

Som med enhver injeksjon kan det oppstå prosedyrerelaterte skader. En injeksjon kan gi lokalisert infeksjon, smerter, betennelse, parestesi, hypestesi, ømhet, hevelse, erytem og/eller blødninger/blåmerker. Nålerelaterte smerter og/eller angst kan gi vasovagale reaksjoner, f.eks. synkope, hypotensjon, etc.

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av BOTOX når det er betennelsepå det valgte injeksjonsstedet/-stedene eller når det er uttalt svakhet eller atrofi i den aktuelle muskelen. Det bør også utvises forsiktighet når BOTOX brukes til behandling av pasienter med perifermotoriske nevropatiske lidelser (f.eks. amyotrofisk lateralsklerose eller motorisk nevropati).

Det har også vært noen rapporter om bivirkninger etter administrasjon av BOTOX, som omfatter hjerte-/karsystemet, inkludert arytmi og hjerteinfarkt, iblant med fatal utgang. Noen av disse pasientene hadde risikofaktorer som omfattet hjerte-/karsykdom.

Nye eller tilbakevendende anfall er rapportert, spesielt hos voksne og pediatriske pasienter som er disponerte for å få dette. Den eksakte sammenhengen mellom disse bivirkningene og botulinumtoksininjeksjon er ikke fastlått. Rapporter vedrørende barn var hovedsakelig fra pasienter med cerebral parese som ble behandlet for spastisitet.

Dannelse av nøytraliserende antistoffer mot botulinumtoksin type A kan redusere effekten av BOTOX-behandlingen ved å inaktivere toksinets biologiske aktivitet. Resultater fra enkelte studier indikerer at BOTOX-injeksjoner med kortere mellomrom eller i høyere doser kan gi større forekomst av antistoffdannelse. Muligheten for antistoffdannelse kan minimaliseres ved injeksjon av den laveste, effektive dosen gitt med det lengste, klinisk indiserte intervallet mellom injeksjonene.

Kliniske svingninger ved gjentatt bruk av BOTOX kan (som med alle botulinumtoksiner) være et resultat av varierende blandingsprosedyrer, injeksjonsintervaller, hvilke muskler som er injisert eller noe varierende potensverdier som en følge av den biologiske testmetoden som er benyttet.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av BOTOX ved andre indikasjoner enn de som er beskrevet for den pediatriske

populasjonen i pkt. 4.1 har ikke blitt fastslått. Etter markedsføring er det svært sjeldent rapportert om mulig fjern spredning av toksin hos pediatriske pasienter med komorbiditet, hovedsakelig med cerebral parese. I disse tilfellene var dosen som ble brukt generelt høyere enn anbefalt (se pkt. 4.8).

Hos barn med cerebral parese har det vært sjeldne, spontane rapporter om dødsfall, noen ganger assosiert med aspirasjonspneumoni etter behandling med botulinumtoksin, inkludert «off-label» bruk (f.eks. nakkeområdet). Ekstrem forsiktighet bør utvises ved behandling av pediatriske pasienter som har signifikant nevrologisk debilitet, dysfagi eller nylig har hatt aspirasjonspneumoni eller lungesykdom. Behandling hos pasienter med dårlig underliggende helsetilstand bør kun administreres dersom mulig nytte for den enkelte pasient anses å oppveie risiko.

NEVROLOGISKE SYKDOMMER:

Fokal spastisitet i ankel og fot forbundet med cerebral parese hos barn og fokal spastisitet i ankel, fot, håndledd og hånd hos voksne slagpasienter

BOTOX er en behandlingsform for fokal spastisitet som bare har vært studert i forbindelse med vanlige standarder av behandlingsregimer, og er ikke beregnet å erstatte disse behandlingsmetodene. BOTOX er sannsynlig ikke effektiv for å bedre bevegeligheten i et ledd med fast kontraktur.

BOTOX skal ikke brukes til behandling av fokal spastisitet i overekstremitetene (hånd og håndledd) og underekstremitetene (ankel og fot) hos slagpasienter dersom muskeltonusreduksjonen ikke kan forventes å resultere i en forbedret funksjon (f.eks. forbedring av gange), eller forbedrede symptomer (f.eks. smertereduksjon) eller å legge til rette for omsorg. For spastisitet i underekstremitetene kan en forbedring i funksjonsevnen være begrenset dersom BOTOX-behandling initieres mer enn 2 år etter et slag eller hos pasienter med mindre alvorlig ankelspastisitet (Modified Ashworth Scale (MAS) < 3).

Det bør utvises forsiktighet når man behandler voksne slagpasienter med spastisitet, som kan ha høy risiko for fall.

- BOTOX skal brukes med forsiktighet ved behandling av fokal spastisitet i overekstremitetene (håndledd og hånd) og underekstremitetene (ankel og fot) hos eldre slagpasienter med betydelig komorbiditet. Behandling skal derfor kun initieres hvis fordelen av behandlingen vil kunne oppveie den potensielle risikoen.
- BOTOX skal kun brukes til behandling av spastisitet i over- og/eller underekstremitetene etter vurdering fra helsepersonell med erfaring innen rehabilitering av slagpasienter.

Etter markedsføring har det vært rapporter om dødsfall (noen ganger assosiert med aspirasjonspneumoni) og mulig fjern spredning av toksin hos barn med komorbiditeter, hovedsakelig med cerebral parese, etter behandling med botulinumtoksin. Se advarsler i pkt. 4.4 «Pediatrisk populasjon».

Blefarospasme

Redusert blunking etter injeksjon av botulinumtoksin i orbicularis kan føre til hornhinneeksponering, vedvarende epitelskade og hornhinnesår, spesielt hos pasienter med forstyrrelser i N. VII. Det bør utføres nøyaktig kontroll av følsomheten i hornhinner som har vært operert tidligere. Man bør unngå injeksjon i området ved nedre øyelokk for å unngå ektropion og aktivt behandle enhver epiteldefekt. Det kan være nødvendig med beskyttende dråper, salver, terapeutiske myke kontaktlinser eller lukking av øyet ved hjelp av øyelapp eller på annen måte.

Ekkymose kan oppstå i mykt øyelokksvev. Dette kan hindres ved å trykke lett på injeksjonsstedet rett etter injeksjonen.

På grunn av den antikolinerge aktiviteten til botulinumtoksin, bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med risiko for trangvinkelglaukom, inkludert pasienter med anatomisk trange vinkler.

Cervikal dystoni (spastisk torticollis)

Pasienter med cervikal dystoni bør informeres om risikoen for å få dysfagi som kan være svært mild, men også alvorlig. Dysfagi kan vare i to til tre uker etter injeksjon, men har vært rapportert å vare opptil fem måneder etter injeksjon. En følge av dysfagi er risiko for aspirasjon, dyspné og iblant behov for sondemating. Det er rapportert om sjeldne tilfeller av dysfagi etterfulgt av aspirasjonslungebetennelse og dødsfall.

Ved å begrense dosen som injiseres i sternokleidomastoideus til under 100 enheter, kan man minske forekomsten av dysfagi. Pasienter med liten muskelmasse i nakke/hals, eller pasienter som får bilaterale injeksjoner i sternokleidomastoideus, er rapportert å ha større risiko for dysfagi. Dysfagi kan tilskrives spredningen av toksinet til øsufagusmuskulaturen. Injeksjoner i levator scapula kan være forbundet med økt risiko for øvre luftveisinfeksjon og dysfagi.

Dysfagi kan bidra til nedsatt føde- og væskeinntak og gi vekttap og dehydrering. Pasienter med subklinisk dysfagi kan ha økt risiko for å få mer alvorlig dysfagi etter en BOTOX-injeksjon.

Kronisk migrene

Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått i profylakse av hodepine hos pasienter med episodisk migrene (hodepine på < 15 dager per måned) eller kronisk spenningshodepine. Sikkerhet og effekt av BOTOX hos pasienter med legemiddelutløst hodepine (sekundær hodepine) er ikke studert.

BLÆRESYKDOMMER:

Hensiktsmessig medisinsk forsiktighet bør utvises når cystoskopi utføres.

Hos pasienter som ikke er kateterisert, bør resturinvolumet etter vannlating kontrolleres innen 2 uker etter behandling og periodevis etter behov i opptil 12 uker. Pasienter bør bli instruert til å kontakte lege dersom de får problemer med vannlatingen, da det kan være nødvendig med kateterisering.

Overaktiv blære

Menn med overaktiv blære og tegn eller symptomer på urinveisobstruksjon bør ikke behandles med BOTOX.

Urininkontinens på grunn av nevrogen overaktivitet i detrusor

Autonom dysrefleksi forbundet med prosedyren kan forekomme. Øyeblikkelig legehjelp kan være nødvendig.

HUD- OG UNDERHUDSSYKDOMMER:

Primær aksillær hyperhidrose

Anamnese og medisinsk undersøkelse, sammen med spesifikke tilleggsundersøkelser ved behov, bør utføres for å utelukke mulige årsaker til sekundær hyperhidrose (f.eks. hypertyreose, feokromocytom). Dermed unngår man symptomatisk behandling av hyperhidrose uten diagnose og/eller behandling av underliggende lidelse.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Teoretisk kan virkningen av botulinumtoksin forsterkes av aminoglykosidantibiotika eller spectinomycin eller andre legemidler som påvirker nevromuskulær overføring (f.eks. nevromuskulærblokkere).

Effekten av administrasjon av forskjellige botulinumnevrotoksin serotyper på samme tid eller noen måneder etter hverandre er ukjent. Uttalt nevromuskulær svakhet kan forverres ved administrasjon av et annet botulinumtoksin før effektene av et tidligere administrert botulinumtoksin er gått over.

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Det er ikke rapportert om klinisk signifikante interaksjoner.

Pediatrisk populasjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført hos barn.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av botulinumtoksin type A hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. BOTOX skal ikke brukes under graviditet eller av fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Det er ingen informasjon om hvorvidt BOTOX skilles ut i morsmelk. Bruk av BOTOX under amming kan ikke anbefales.

Fertilitet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data vedrørende påvirkning av fertilitet ved bruk av botulinumtoksin type A hos fertile kvinner. Studier av hann- og hunnrotter har vist redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. BOTOX kan imidlertid forårsake asteni, muskelsvakhet, svimmelhet og synsforstyrrelser, som kan påvirke kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Generelt

I kontrollerte kliniske studier ble bivirkninger vurdert av utprøvere å være relatert til BOTOX, rapportert hos 35 % av pasientene med blefarospasme, 28 % med cervikal dystoni, 8 % med pediatrisk spastisitet, 11 % med primær hyperhidrose i aksillen, 16 % med fokal spastisitet i overekstremitetene forbundet med hjerneslag og 15 % med fokal spastisitet i underekstremitetene forbundet med hjerneslag. I kliniske studier av overaktiv blære var forekomsten 26 % for den første behandlingen og 22 % for den andre behandlingen. I kliniske studier av nevrogen overaktivitet i detrusor hos voksne var forekomsten 32 % for den første behandlingen, og den gikk ned til 18 % etter andre behandling. For pediatrisk nevrogen overaktivitet i detrusor var forekomsten 6,2 % for den første behandlingen. I kliniske studier av kronisk migrene var forekomsten 26 % for den første behandlingen, og den gikk ned til 11 % etter andre behandling.

Generelt sett oppstår bivirkninger i løpet av de første dagene etter injeksjon, og selv om de vanligvis er forbigående, kan de vare i flere måneder eller i sjeldne tilfeller mer.

Lokal muskelsvekkelse utgjør den forventede farmakologiske virkning av botulinumtoksin i muskelvev. Svakhet i omkringliggende muskler og/eller muskler lenger unna injeksjonsstedet er imidlertid rapportert.

Som forventet ved alle injeksjonsprosedyrer, har lokal smerte, betennelse, parestesi, hypoestesi, ømhet, hevelse/ødem, erytem, lokal infeksjon, blødning og/eller blåmerker vært forbundet med injeksjonen. Nålerelatert smerte og/eller angst har medført vasovagale reaksjoner, inkludert forbigående symptomatisk hypotensjon og synkope. Det er også rapportert om feber og influensasyndrom etter injeksjoner med botulinumtoksin.

Bivirkningene er klassifisert i følgende kategorier, avhengig av hvor ofte de forekommer: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 to < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 to < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).
Nedenfor er bivirkningslister som varierer avhengig av hvilken del av kroppen BOTOX injiseres i.

NEVROLOGISKE SYKDOMMER:

Fokal spastisitet i underekstremitetene hos pediatriske pasienter

Organklassesystem	**Foretrukket betegnelse**	**Frekvens**
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Leddbåndforstuing, hudabrasjon	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Unormal gange, smerter på injeksjonsstedet	Vanlige

Fokal spastisitet i overekstremitetene forbundet med slag hos voksne

Organklassesystem	**Foretrukket betegnelse**	**Frekvens**
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i ekstremiteter, muskelsvakhet	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue, perifert ødem	Vanlige

Ingen endring ble observert i den generelle sikkerhetsprofilen ved gjentatte doseringer.

Fokal spastisitet i underekstremitetene forbundet med slag hos voksne

Organklassesystem	**Foretrukket betegnelse**	**Frekvens**
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, muskelstivhet, muskelsvakhet	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Fall	Vanlige

Ingen endring ble observert i den generelle sikkerhetsprofilen ved gjentatte doseringer.

Blefarospasme, hemifacial spasme og assosierte dystonier

Organklassesystem	**Foretrukket betegnelse**	**Frekvens**
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, ansiktsparese, ansiktslammelse	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyelokksptose	Svært vanlige

	Punktkeratitt, lagoftalmus, tørre øyne, lysfølsomhet, øyeirritasjon, økt tåreflod	Vanlige
	Keratitt, ektropion, diplopi, entropion, synsforstyrrelse, uklart syn	Mindre vanlige
	Øyelokksødem	Sjeldne
	Ulcerøs keratitt, hornhinneepitelskade, hornhinneperforasjon	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Ekkymose	Vanlige
	Utslett/dermatitt	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Irritasjon, ansiktsødem	Vanlige
	Tretthet	Mindre vanlige

Cervikal dystoni

Organklassesystem	**Foretrukket betegnelse**	**Frekvens**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Rhinitt, øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hypertoni, hypestesi, søvnighet, hodepine	Vanlige
Øyesykdommer	Diplopi, øyelokksptose	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné, dysfoni	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Dysfagi	Svært vanlige
	Munntørrhet, kvalme	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet	Svært vanlige
	Stivhet, sårhet i muskler og skjelett	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter	Svært vanlige
	Asteni, influensalignende sykdom, ubehag	Vanlige
	Feber	Mindre vanlige

Kronisk migrene

Organklassesystem	**Foretrukket betegnelse**	**Frekvens**
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, migrene inkludert forverring av migrene, ansiktsparese	Vanlige
Øyesykdommer	Øyelokksptose	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, utslett	Vanlige
	Hudsmerter	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Nakkesmerter, myalgi, smerter i muskler og skjelett, stivhet i muskler og skjelett, muskelspasmer, anspente muskler, muskelsvakhet	Vanlige
	Kjevesmerter	Mindre vanlige
	Mephisto-sign (lateral heving av øyebryn)	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på injeksjonsstedet	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Dysfagi	Mindre vanlige

Avbruddsraten på grunn av bivirkninger i disse fase 3-studiene var 3,8 % for BOTOX vs. 1,2 % for placebo.

BLÆRESYKDOMMER:

Overaktiv blære hos voksne

Organklassesystem	Foretrukket betegnelse	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon	Svært vanlige
	Bakteriuri	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Dysuri	Svært vanlige
	Urinretensjon, pollakiuri, leukocyturi	Vanlige
Undersøkelser	Resturinvolum*	Vanlige

**høyere resturinvolum etter tømming (PVR) som ikke krever kateterisering*

Prosedyrerelaterte bivirkninger som oppstod med vanlig frekvens var dysuri og hematuri.

Ren, intermitterende kateterisering ble startet hos 6,5 % av pasientene etter behandling med BOTOX 100 enheter versus 0,4 % i placebo-gruppen.

Av 1242 pasienter i de placebo-kontrollerte kliniske studiene, var 41,4 % av pasientene (n = 514) ≥ 65 år og 14,7 % (n = 182) var ≥ 75 år. Ingen helhetlig forskjell i sikkerhetsprofilen etter behandling med BOTOX ble observert mellom pasienter ≥ 65 år, sammenlignet med pasienter < 65 år i disse studiene, med unntak av urinveisinfeksjon der forekomsten var høyere hos eldre pasienter både i placebo- og BOTOX-gruppene, sammenlignet med de yngre pasientene.

Ingen endring ble observert i den generelle sikkerhetsprofilen med gjentatt dosering.

Overaktiv blære hos barn

Organklassesystem	Foretrukket betegnelse	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Dysuri*, smerter i urinrøret*	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter	Vanlige

** prosedyre-relatert bivirkning*

I én dobbeltblindet, parallellgruppe, randomisert, multisenter klinisk studie utført på 55 pasienter i alderen 12 til 17 år, var bivirkningene generelt sammenlignbare med den kjente sikkerhetsprofilen for overaktiv blære hos voksne, men i denne lille studien på overaktiv blære hos barn ble det i tillegg observert smerter i urinrør og abdominalsmerter.

Se pkt. 4.2 og 5.1.

Urininkontinens på grunn av nevrogen overaktivitet i detrusor hos voksne

Organklassesystem	Foretrukket betegnelse	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon[a,b], bakteriuri[b]	Svært vanlige
Undersøkelser	Resturinvolum**[b]	Svært vanlige
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet[a]	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse[a]	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet[a], muskelspasmer[a]	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon[a,b]	Svært vanlige
	Hematuri*[a,b], dysuri*[a,b], blæredivertikkel[a]	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet[a], ganglagsforstyrrelser[a]	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Autonom dysrefleksi*[a], fall[a]	Vanlige

** prosedyre-relaterte bivirkninger*
*** høyere PVR som ikke krever kateterisering*

a Bivirkninger som forekom i de kliniske fase 2- og sentrale fase 3-studiene
b Bivirkninger som forekom i studien etter markedsføring av BOTOX 100 enheter hos MS-pasienter som ikke var kateterisert ved baseline

I kliniske studier ble urinveisinfeksjon rapportert hos 49,2 % av pasientene som ble behandlet med 200 enheter BOTOX og hos 35,7 % av pasientene som ble behandlet med placebo (53,0 % av pasienter med multippel sklerose som ble behandlet med 200 enheter, versus 29,3 % som ble behandlet med placebo; 45,4 % av pasienter med ryggmargskade som ble behandlet med 200 enheter, versus 41,7 % som ble behandlet med placebo). Urinretensjon ble rapportert hos 17,2 % av pasientene som ble behandlet med 200 enheter BOTOX og hos 2,9 % av pasientene som ble behandlet med placebo (28,8 % av pasienter med multippel sklerose som ble behandlet med 200 enheter, versus 4,5 % som ble behandlet med placebo. 5,4 % av pasienter med ryggmargskade som ble behandlet med 200 enheter, versus 1,4 % som ble behandlet med placebo).

Det ble ikke observert noen endringer i typen av bivirkninger ved gjentatt dosering.

Det ble ikke observert noen forskjeller i raten for årlig forverring for pasienter med multippel sklerose (MS) (dvs. antall MS-pasienter med forverring per pasientår) (BOTOX = 0,23, placebo = 0,20) og som deltok i de mest sentrale studiene, eller i studien etter markedsføring av BOTOX 100 enheter hos MS-pasienter som ikke var kateterisert ved baseline (BOTOX = 0, placebo = 0,07).

I de sentrale studiene, blant pasientene som ikke ble kateterisert ved baseline før behandling, ble kateterisering startet opp hos 38,9 % av pasientene etter behandling med BOTOX 200 enheter versus 17,3 % med placebo.

I studien etter markedsføring av BOTOX 100 enheter hos MS-pasienter som ikke var kateterisert ved baseline, ble kateterisering startet hos 15,2 % av pasientene etter behandling med BOTOX 100 enheter versus 2,6 % med placebo (se pkt. 5.1).

Pediatrisk nevrogen overaktivitet i detrusor

Organklassesystem	**Foretrukket betegnelse**	**Frekvens**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Bakteriuri	Svært vanlige
	Urinveisinfeksjon, leukocyturi	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri, blæresmerter*	Vanlige

** prosedyre-relatert bivirkning*

Det ble ikke observert noen endringer i typen av bivirkninger ved gjentatt dosering.

Se pkt. 4.2 og 5.1.

HUD- OG UNDERHUDSSYKDOMMER:

Primær aksillær hyperhidrose

Organklassesystem	**Foretrukket betegnelse**	**Frekvens**
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, parestesi	Vanlige
Karsykdommer	Hetetokter	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose (non-aksillær svetting), unormal kroppslukt, pruritus, subkutane knuter, alopeci	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i ekstremiteter	Vanlige
	Muskelsvakhet, myalgi, artropati	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på injeksjonsstedet	Svært vanlige
	Smerter, ødem på injeksjonsstedet, blødninger på injeksjonsstedet, overfølsomhet på	Vanlige

	injeksjonsstedet, irritasjon på injeksjonsstedet, asteni, reaksjoner på injeksjonsstedet	

Ved behandling av primær aksillær hyperhidrose, ble økt non-aksillær svetting rapportert hos 4,5 % av pasientene innen 1 måned etter injeksjon, uten noe mønster med hensyn til affiserte anatomiske steder. Tilbakegang ble sett hos ca 30 % av pasientene innen fire måneder.

Svakhet i armene er også rapportert mindre hyppig (0,7 %) og var mild, forbigående, og ikke behandlingstrengende og gikk over uten sekvele. Denne bivirkningen kan ha sammenheng med behandlingen, injeksjonsteknikk, eller begge forhold. Ved muskelsvakhet, som er mindre vanlig forekommende, kan nevrologisk undersøkelse overveies. I tillegg anbefales revurdering av injeksjonsteknikk før neste injeksjon, for å sikre intradermal plassering av injeksjonene.

I en ukontrollert sikkerhetsstudie av BOTOX (50 enheter per aksille) hos barn på 12 til 17 år (n = 144) oppstod smerter på injeksjonsstedet og hyperhidrose (non-aksillær svetting) som bivirkninger hos flere enn én pasient (2 pasienter hver).

Ytterligere informasjon

Følgende liste omfatter bivirkninger eller andre medisinsk relevante uønskede hendelser som er rapportert etter at legemidlet ble markedsført, uavhengig av indikasjon, og som kan komme i tillegg til de som er nevnt i pkt. 4.4 (Advarsler og forsiktighetsregler) og pkt. 4.8 (Bivirkninger).

Organklassesystem	**Foretrukket betegnelse**
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi, angioødem, serumsyke, urtikaria
Stoffskifte-og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi
Nevrologiske sykdommer	Brakial pleksopati, dysfoni, dysartri, ansiktsparese, hypoestesi, muskelsvakhet, myasthenia gravis, perifer nevropati, parestesi, radikulopati, anfall, synkope, ansiktslammelse
Øyesykdommer	Trangvinkelglaukom (ved behandling av blefarospasme), strabismus, uklart syn, synsforstyrrelser, tørre øyne (i forbindelse med periokulære injeksjoner), øyelokksødem
Sykdommer i øre og labyrint	Hypoakusis, tinnitus, vertigo
Hjertesykdommer	Arytmi, hjerteinfarkt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Aspirasjonslungebetennelse (noen med dødelig utfall), dyspné, respirasjonshemming, respirasjonssvikt
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, diaré, forstoppelse, munntørrhet, dysfagi, kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Alopeci, psoriasislignende dermatitt, erytema multiforme, hyperhidrose, madarose, pruritus, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelatrofi, myalgia, lokale muskelrykninger/ufrivillige muskelsammentrekninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Denerveringsatrofi, ubehag, feber

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering med BOTOX er en relativ betegnelse og er avhengig av dose, administrasjonssted og underliggende vevsfaktorer. Det er ikke sett tilfeller av systemisk toksisitet etter feilinjeksjon av BOTOX. For høye doser kan medføre lokal, eller fjern, generell og uttalt nevromuskulær paralyse.

Det er ingen rapporterte tilfeller av peroralt inntak av BOTOX.

Tegn og symptomer på overdosering vises ikke umiddelbart etter injeksjon. Ved overdosering eller peroralt inntak eller mistanke om overdosering eller spredning av toksin bør vedkommende ha medisinsk tilsyn i opptil flere uker i tilfelle progressive tegn og symptomer på muskelsvakhet, som kan oppstå lokalt eller fjernt fra administrasjonsstedet som kan inkludere ptose, diplopi, dysfagi, dysartri, generell følelse av svakhet eller respirasjonssvikt. Disse pasientene bør vurderes for ytterligere medisinsk evaluering og passende medisinsk behandling bør iverksettes umiddelbart, som kan inkludere sykehusinnleggelse.

Dersom muskulaturen i orofarynx og øsofagus er rammet, kan det oppstå aspirasjon som kan føre til utvikling av aspirasjonslungebetennelse. Hvis respirasjonsmuskulaturen blir paralysert eller tilstrekkelig svekket, er det nødvendig med intubasjon og assistert respirasjon til pasienten er restituert. Dette kan omfatte behov for trakeostomi og langvarig mekanisk respirasjon i tillegg til andre generelle støttetiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre perifert virkende muskelrelakserende preparater, ATC-kode: M03A X01

Virkningsmekanisme

Botulinumtoksin type A blokkerer perifer acetylkolinfrigjøring ved presynaptiske kolinerge nerveterminaler ved å spalte SNAP-25, et protein som er nødvendig for vellykket overføring og frigjøring av acetylkolin fra vesikler i nerveterminalene.

Farmakodynamiske effekter

Etter injeksjon skjer det først en hurtig høyaffinitetsbinding av toksin til spesifikke reseptorer på celleoverflaten. Deretter skjer det en overføring av toksinet gjennom plasmamembranen via reseptormediert endocytose. Til slutt frigjøres toksinet i cytosol. Sistnevnte prosess etterfølges av progressiv hemning av acetylkolinfrigjøring. Kliniske tegn sees i løpet av 2-3 dager, med maksimal effekt i løpet av 5-6 uker etter injeksjon. Kliniske funn indikerer at BOTOX reduserer smerte og nevrogen inflammasjon og øker terskelen for hudsmerte forårsaket av varme, i en kapsaicin-indusert trigeminal sensibiliseringsmodell.

Restitusjon etter intramuskulær injeksjon finner vanligvis sted i løpet av 12 uker etter injeksjon når nerveterminalene sprer seg og gjenoppretter kontakt med endeplatene. Etter intradermal injeksjon, der de eksokrine svettekjertlene er målet, varer effekten gjennomsnittlig 7,5 måned etter første injeksjon hos pasienter behandlet med 50 enheter per aksille. Hos 27,5 % av pasientene varte imidlertid effekten 1 år eller mer. Restitusjon av sympatiske nerveender som innerverer svettekjertler, etter intradermal injeksjon med BOTOX, er ikke studert.

Etter intradetrusorinjeksjon påvirker BOTOX efferente baner for detrusoraktivitet via hemming av acetylkolinfrigjøring. I tillegg kan BOTOX hemme afferente nevrotransmittere og sensoriske baner.

Klinisk effekt og sikkerhet

NEVROLOGISKE SYKDOMMER

Fokal spastisitet i overekstremitetene hos pediatriske pasienter

Effekt og sikkerhet av BOTOX ved behandling av spastisitet i overekstremiteter hos pediatriske pasienter fra 2 års alder ble evaluert i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Studien randomiserte 235 pediatriske pasienter (77 BOTOX 6 enheter/kg, 78 BOTOX 3 enheter/kg og 80 placebo) med spastisitet i overekstremiteter på grunn av cerebral parese (87 %) eller slag (13 %) og baseline MAS-score for albue eller håndledd på minst 2. En totaldose på 3 enheter/kg (maksimalt 100 enheter) eller 6 enheter/kg (maksimalt 200 enheter) eller placebo ble injisert intramuskulært og fordelt mellom albuen eller håndleddet og fingermuskler. Alle pasienter fikk standardisert ergoterapi. Bruk av elektromyografisk veiledning, nervestimulerings- eller ultralydteknikker var påkrevd som støtte for riktig muskellokalisering ved injeksjoner. Det primære endepunktet var gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 4 og 6 i MAS-score for hovedmuskelgruppen (albue eller håndledd), og det viktigste sekundære endepunktet var gjennomsnittlig CGI (utprøvers kliniske totalinntrykk av respons) i uke 4 og 6. GAS (måloppnåelse) vurdert av lege for aktive og passive mål ble evaluert som et sekundært endepunkt i uke 8 og 12. Pasientene ble fulgt i 12 uker.

Kvalifiserte pasienter kunne inkluderes i en åpen forlengelsesstudie, hvor de fikk opptil fem behandlinger med doser opptil 10 enheter/kg (maksimalt 340 enheter) ved behandling av underekstremitetene samtidig med overekstremitetene.

Statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med placebo ble påvist hos pasienter behandlet med BOTOX 3 og 6 enheter/kg for det primære endepunktet og ved alle tidspunkter til og med uke 12. Forbedringen i MAS-score var lik på tvers av behandlingsgruppene med BOTOX. Forskjellen fra placebo var imidlertid ikke på noe tidspunkt ≥ 1 poeng på MAS. Se tabell nedenfor. Behandlingseffekten ved responderanalyse var ca. 10-20 %.

Primære og sekundære effektendepunkter (mITT populasjon)

	BOTOX 3 enheter/kg (N = 78)	**BOTOX 6 enheter/kg (N = 77)**	**Placebo (N = 79)**
Gjennomsnittlig endring fra baseline i MAS-score for hovedmuskelgruppen (albue eller håndledd)[a]			
Uke 4 og 6, gjennomsnitt	-1,92*	-1,87*	-1,21
Gjennomsnittlig CGI-score[b]			
Uke 4 og 6, gjennomsnitt	1,88	1,87	1,66
Gjennomsnittlig GAS-score[c]			
Passive mål i uke 8	0,23	0,30	0,06
Passive mål i uke 12	0,31	0,71*	0,11
Aktive mål i uke 8	0,12	0,11	0,21
Aktive mål i uke 12	0,26	0,49	0,52
Gjennomsnittlig endring fra baseline i FPS-score[d]	**N = 11**	**N = 11**	**N = 18**
Uke 4	-4,91	-3,17	-3,55
Uke 6	-3,12	-2,53	-3,27

***** Statistisk signifikant forskjellig fra placebo ($p < 0,05$)

[a] MAS er en 6-poengsskala (0 [ingen økning i muskeltonus], 1, 1+, 2, 3 og 4 [ekstremitet stiv ved bøying eller strekking]) som måler kraften som er nødvendig for å bevege en ekstremitet rundt et ledd, hvor en reduksjon i score representerer bedring av spastisitet.

[b] CGI evaluerte respons på behandling med hensyn til hvordan pasienten hadde det, ved hjelp av en 9-poengsskala (-4 = svært markert forverring til +4 = svært markert forbedring).

[c] GAS er en 6-poengsskala (-3 [verre enn ved start], -2 [likt som ved start], -1 [mindre enn forventet], 0 [forventet mål], +1 [litt mer enn forventet], +2 [mye mer enn forventet]).

[d] Smerte ble vurdert hos deltakere fra 4 års alder som hadde en smerte-score > 0 ved baseline på FPS (Faces Pain Scale: 0 = ingen smerte til 10 = svært mye smerte).

mITT = modifisert intensjon om å behandle, inkluderte alle randomiserte deltakere med en gyldig MAS baseline score for hovedmuskelgruppen og minst en måling etter baseline ved uke 2, 4 eller 6 for MAS i hovedmuskelgruppen og CGI vurdert av lege. mITT populasjonen ble analysert i henhold til randomiseringstildeling, uavhengig av faktisk mottatt behandling.

Fokal spastisitet i underekstremitetene hos pediatriske pasienter

Effekt og sikkerhet av BOTOX ved behandling av spastisitet i underekstremiteter hos pediatriske pasienter fra 2 års alder ble evaluert i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Studien randomiserte 384 pediatriske pasienter (128 BOTOX 8 enheter/kg, 126 BOTOX 4 enheter/kg og 130 placebo) med spastisitet i underekstremiteter på grunn av cerebral parese og ankel-score på minst 2. En totaldose på 4 enheter/kg (maksimalt 150 enheter) eller 8 enheter/kg (maksimalt 300 enheter) eller placebo ble injisert intramuskulært og fordelt mellom gastrocnemius, soleus og tibialis posterior. Alle pasienter fikk standardisert fysioterapi. Bruk av elektromyografisk veiledning, nervestimulerings- eller ultralydteknikker var påkrevd som støtte for riktig muskellokalisering ved injeksjoner. Det primære endepunktet var gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 4 og 6 i MAS ankel-score, og det viktigste sekundære endepunktet var gjennomsnittlig CGI i uke 4 og 6. GAS vurdert av lege for aktive og passive funksjonsmål var et sekundært endepunkt i uke 8 og 12. Gange ble vurdert ved hjelp av EVG (Edinburgh Visual Gait Score) i uke 8 og 12 hos en undergruppe av pasientene. Pasientene ble fulgt i 12 uker.

Kvalifiserte pasienter kunne inkluderes i en åpen forlengelsesstudie, hvor de fikk opptil fem behandlinger med doser opptil 10 enheter/kg (maksimalt 340 enheter) ved behandling av mer enn én ekstremitet.

Statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med placebo ble påvist hos pasienter behandlet med BOTOX 4 og 8 enheter/kg for det primære endepunktet og ved de fleste tidspunkter opp til uke 12. Forbedringen i MAS-score var lik på tvers av behandlingsgruppene med BOTOX. Forskjellen fra placebo var imidlertid ikke på noe tidspunkt ≥ 1 poeng på MAS. Se tabell nedenfor. Behandlingseffekten ved responderanalyse var under 15 % ved alle tidspunkter.

Primære og sekundære effektendepunkter (mITT populasjon)

	BOTOX 4 enheter/kg (N = 125)	**BOTOX 8 enheter/kg (N = 127)**	**Placebo (N = 129)**
Gjennomsnittlig endring fra baseline i MAS-score for plantarfleksormuskler[a]			
Uke 4 og 6, gjennomsnitt	-1,01*	-1,06*	-0,80
Gjennomsnittlig CGI-score[b]			
Uke 4 og 6, gjennomsnitt	1,49	1,65*	1,36
Gjennomsnittlig GAS-score[c]			
Passive mål i uke 8	0,18*	0,19*	-0,26
Passive mål i uke 12	0,27	0,40*	0,00
Aktive mål i uke 8	-0,03*	0,10*	-0,31
Aktive mål i uke 12	0,09	0,37*	-0,12
Gjennomsnittlig endring fra baseline i EVG-score[d]			
Uke 8	-2,11	-3,12*	-0,86
Uke 12	-2,07	-2,57	-1,68

***** Statistisk signifikant forskjellig fra placebo ($p < 0,05$)

[a] MAS er en 6-poengsskala (0 [ingen økning i muskeltonus], 1, 1+, 2, 3 og 4 [ekstremitet stiv ved bøying eller strekking]) som måler kraften som er nødvendig for å bevege en ekstremitet rundt et ledd, hvor en reduksjon i score representerer bedring av spastisitet.

[b] CGI evaluerte respons på behandling med hensyn til hvordan pasienten hadde det, ved hjelp av en 9-poengsskala (-4 = svært markert forverring til +4 = svært markert forbedring).

[c] GAS er en 6-poengsskala (-3 [verre enn ved start], -2 [likt som ved start], -1 [mindre enn forventet], 0 [forventet mål], +1 [litt mer enn forventet], +2 [mye mer enn forventet]).

[d] EVG er en skala med 11 elementer som vurderer gange basert på fotstilling (5 elementer), knestilling (2 elementer), fotsving (2 elementer) og knesving (2 elementer) ved hjelp av en 3-punkts ordinal skala (henholdsvis 0 [normal], 1 [bøying 1

eller strekking 1] og 2 [bøying 2 eller strekking 2] for hvert element).
mITT = modifisert intensjon om å behandle, inkluderte alle randomiserte deltakere med en gyldig MAS baseline ankel-score med forlenget kne og ≥1 måling etter baseline ved uke 2, 4 eller 6 for MAS ankel-score med forlenget kne og CGI vurdert av lege. mITT populasjonen ble analysert i henhold til randomiseringstildeling, uavhengig av faktisk mottatt behandling.

Hos pediatriske pasienter med spastisitet i underekstremiteter med analyserte prøver fra en fase 3-studie og den åpne forlengelsesstudien, ble nøytraliserende antistoffer utviklet hos 2 av 264 pasienter (0,8 %) behandlet med BOTOX i opptil 5 behandlingssykluser. Begge pasienter fortsatte å oppleve klinisk effekt etter påfølgende behandlinger med BOTOX.

Fokal spastisitet i overekstremitetene forbundet med hjerneslag hos voksne

Effekt og sikkerhet av BOTOX ved behandling av spastisitet i overekstremiteter hos voksne ble evaluert i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert studie.

Denne studien randomiserte 126 voksne pasienter (64 BOTOX og 62 placebo) med spastisitet i overekstremiteter (Ashworth-score på minst 3 for håndleddsfleksortonus og minst 2 for fingerfleksortonus) som hadde hatt slag minst 6 måneder tidligere. BOTOX (en totaldose på 200 enheter til 240 enheter) eller placebo ble injisert intramuskulært i flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, og om nødvendig i adductor pollicis og flexor pollicis longus. Det ble anbefalt å bruke EMG/nervestimulering for å gjøre det enklere å lokalisere muskelen som skulle injiseres. Pasientene ble fulgt i 12 uker.

Det primære effektendepunktet var muskeltonus i håndleddsfleksorene ved uke 6, målt ved Ashworth-scoren. Viktige sekundære endepunkter inkluderte Physician Global Assesment, fingerfleksors muskeltonus og tommelfleksortonus ved uke 6. Resultatene fra studien for det primære endepunktet og de viktigste sekundære endepunktene er vist i tabellen nedenfor.

Primære og sekundære effektendepunkter ved uke 6

	BOTOX 200 til 240 enheter (N = 64)	**Placebo (N = 62)**
Gjennomsnittlig endring fra baseline i håndleddsfleksormuskeltonus på Ashworth-skalaen [a]	-1,7*	-0,5
Gjennomsnittlig Physician Global Asessment av respons på behandling[b]	1,8*	0,6
Gjennomsnittlig endring fra baseline i fingerfleksormuskeltonus på Ashworth-skalaen[a]	-1,3*	-0,5
Gjennomsnittlig endring fra baseline i tommelfleksormuskeltonus på Ashworth-skalaen[a]	-1,66*	-0,48

* Signifikant forskjellig fra placebo ($p < 0,05$)
a Ashworth-skalaen er en 5-poengsskala (0 [ingen økning i muskeltonus], 1, 2, 3 og 4 [ekstremitet stiv ved bøying eller strekking]) som måler kraften som er nødvendig for å bevege en ekstremitet rundt et ledd, hvor en reduksjon i score representerer bedring av spastisitet.
b Physician Global Assesment evaluerte respons på behandling med hensyn til hvordan pasienten hadde det, ved hjelp av en skala fra -4 = svært markert forverring til +4 = svært markert forbedring.

Fokal spastisitet i underekstremitetene forbundet med slag hos voksne

Effekt og sikkerhet av BOTOX ved behandling av spastisitet i underekstremiteter ble evaluert i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som randomiserte 468 slagpasienter (233 BOTOX og 235 placebo) med ankelspastisitet (Modified Ashworth Scale [MAS]-score for ankel på minst 3) minst 3 måneder etter et slag. BOTOX 300 til 400 enheter eller placebo ble injisert intramuskulært i studiens påkrevde muskler gastrocnemius, soleus og tibialis posterior samt valgfrie muskler, inkludert flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, flexor digitorum brevis, extensor hallucis og rectus femoris.

Det primære endepunktet var gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 4 og 6 i MAS-score for ankel, og et viktig sekundært endepunkt var gjennomsnittlig CGI (utprøvers kliniske totalinntrykk av

respons) i uke 4 og 6. Statistisk og klinisk signifikant forskjell mellom gruppene for BOTOX i forhold til placebo ble påvist for de primære effektmålene MAS og det viktigste sekundære endepunktet CGI og er presentert i tabellen nedenfor. For det primære endepunktet gjennomsnittlig MAS-score for ankel i uke 4 og 6, ble det ikke observert noen bedring fra baseline hos pasienter som var 65 år eller eldre i BOTOX-gruppen sammenlignet med placebo. Dette sannsynligvis på grunn av lavt antall pasienter.

Primære og viktigste sekundære effektendepunkter (ITT populasjon)

	BOTOX® 300 til 400 enheter (ITT) (N = 233)	**Placebo (N = 235)**
Gjennomsnittlig endring fra baseline i MAS-score for ankelens plantarfleksormuskler		
Uke 4 og 6, gjennomsnitt	-0,8*	-0,6
Gjennomsnittlig score for utprøvers kliniske totalinntrykk		
Uke 4 og 6, gjennomsnitt	0,9*	0,7
Gjennomsnittlig endring i MAS-score for tærnes fleksormuskler		
FHaL uke 4 og 6, gjennomsnitt	-1,02*	-0,6
FDL uke 4 og 6, gjennomsnitt	-0,88	-0,77
Gjennomsnittlig endring fra baseline i MAS-score for ankelens plantarfleksormuskler hos pasienter	≥ 65 år N = 60	≥ 65 år N = 64
Uke 4 og 6, gjennomsnitt	−0,7	−0,7

*Signifikant forskjellig fra placebo ($p < 0,05$)
ITT – intensjon om å behandle

En annen dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert, multisenter, fase 3- klinisk studie ble gjennomført hos voksne slagpasienter med spastisitet i underekstremitetene som rammet ankelen. Totalt 120 pasienter ble randomisert til å motta enten BOTOX (n = 58) (samlet dose på 300 enheter) eller placebo (n = 62). Denne studien ble kun gjennomført hos japanske pasienter med Modified Ashworth Scale (MAS) ≥ 3 i gjennomsnitt 6,5 år etter slag.

Signifikant forbedring sammenlignet med placebo ble observert i det primære endepunktet for samlet endring fra baseline til uke 12 i MAS ankel-score, som ble beregnet basert på areal under kurven (AUC). Signifikante forbedringer sammenlignet med placebo ble også observert for den gjennomsnittlige endringen fra baselinje i MAS ankel-score, ved individuelle besøk etter behandling i uke 4, 6 og 8. Andelen av respondere (pasienter med minst 1 grad forbedring) var også betydelig høyere hos placebo behandlede pasienter ved disse besøkene.

Behandling med BOTOX var også assosiert med signifikant forbedring av utprøverens kliniske totalinntrykk (CGI) av funksjonshemming (sekundært endepunkt, ingen justering for gjentatte sammenligninger) sammenlignet med placebo. Det var ingen klinisk meningsfull forbedring i funksjonen som målt med Physician's Rating Scale (PRS) og hastighet ved gange.

Resultatene fra fase 3-studien presenteres nedenfor.

Primære og viktigste sekundære effektendepunkter

	BOTOX (N = 58)	**Placebo (N = 62)**	**p-verdi**
Gjennomsnittlig AUC i MAS-score			
AUC (dag 0 til uke 12)	-8,5	-5,1	0,006

Gjennomsnittlig endring fra baseline i MAS-score			
Baseline	3,28	3,24	
Uke 1	-0,61	-0,52	0,222
Uke 4	-0,88	-0,43	< 0,001
Uke 6	-0,91	-0,47	< 0,001
Uke 8	-0,82	-0,43	< 0,001
Uke 12	-0,56	-0,40	0,240
Prosentandel av respondere*			
Uke 1	52,6 %	38,7 %	0,128
Uke 4	67,9 %	30,6 %	< 0,001
Uke 6	68,4 %	36,1 %	< 0,001
Uke 8	66,7 %	32,8 %	< 0,001
Uke 12	44,4 %	34,4 %	0,272

*Pasienter med minst 1 grad forbedring fra baseline i MAS-score

En konsistent respons ble observert ved gjentatt behandling.

Kronisk migrene

BOTOX blokkerer frigjøringen av nevrotransmittere forbundet med smertegenese. Virkningsmekanismen til BOTOX for symptomlindring ved kronisk migrene er ikke fullt ut kjent. Prekliniske og kliniske farmakodynamiske studier viser at BOTOX reduserer perifer sensitisering, og kan dermed også hemme sentral sensitisering.
I tabellen under vises hovedresultatene fra de samlede effektanalysene etter to BOTOX-behandlinger administrert med 12-ukers intervaller fra to fase 3-kliniske studier hos pasienter med kronisk migrene, som i løpet av en 28-dagers baseline-periode hadde minst 4 episoder og ≥ 15 dager med hodepine (med minst 4 timer kontinuerlig hodepine), hvor minst 50 % av dagene var dager med migrene/sannsynlig migrene:

Gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 24	BOTOX N = 688	Placebo N = 696	p-verdi
Hyppighet av dager med hodepine	-8,4	-6,6	p < 0,001
Hyppighet av dager med moderat/alvorlig hodepine	-7,7	-5,8	p < 0,001
Hyppighet av dager med migrene/sannsynlig migrene	-8,2	-6,2	p < 0,001
% pasienter med 50 % reduksjon i dager med hodepine	47 %	35 %	p < 0,001
Totale kumulative timer med hodepine på hodepinedager	-120	-80	p < 0,001
Hyppighet av episoder med hodepine	-5,2	-4,9	p = 0,009
Total score på HIT-6-test (Headache Impact Test)	-4,8	-2,4	p < 0,001

Selv om studiene ikke viste forskjellene i undergrupper, virket behandlingseffekten å være mindre i undergruppen med mannlige pasienter (n = 188) og ikke-kaukasiere (n = 137) enn i hele studiepopulasjonen.

BLÆRESYKDOMMER

Overaktiv blære hos voksne

To dobbelt-blinde, placebo-kontrollerte, randomiserte, multisenter-, 24 ukers fase 3-kliniske studier ble utført hos pasienter med overaktiv blære med symptomer på urininkontinens, trang til vannlating og hyppighet. Totalt 1105 pasienter, hvis symptomer ikke var behandlet adekvat med minst én antikolinergisk behandling (inadekvat respons eller utolererbare bivirkninger) ble randomisert til å motta enten 100 enheter BOTOX (n = 557), eller placebo (n = 548).

I begge studier ble signifikante forbedringer observert, sammenlignet med placebo i endringen fra baseline i daglig hyppighet av episoder med urininkontinens for BOTOX (100 enheter) på det primære tidspunktet i uke 12 (baseline var 5,49 for BOTOX og 5,39 for placebo), inkludert andelen tørre pasienter. Med Behandlingsfordelsskalaen, var andelen av pasienter som rapporterte en positiv behandlingsrespons (deres tilstand var «sterkt forbedret» eller «forbedret») var signifikant større i BOTOX-gruppen, sammenlignet med placebo-gruppen i begge studier. Signifikante forbedringer sammenlignet med placebo ble også observert for den daglige hyppigheten av episoder medvannlating, akutt vannlatingstrang og nokturi. Volum tømt per vannlating var også signifikant høyere. Signifikante forbedringer ble observert i alle OAB-symptomer fra uke 2.

Behandling med BOTOX var assosiert med signifikante forbedringer fremfor placebo i helserelatert livskvalitet som målt med spørreskjemaet Incontinence Quality of Life (I-QOL) (inkludert unngåelse og begrensende atferd, psykososial innvirkning og sosial forlegenhet) og King's Health Questionnaire (KHQ) (inkludert effekten av inkontinens, rollebegrensninger, sosiale begrensninger, fysiske begrensninger, personlige relasjoner, emosjoner, søvn/energi og alvorlighet/mestringsstrategier). Ingen helhetlig forskjell i effekt ble observert etter BOTOX- behandling i pasienter ≥ 65 år sammenlignet med < 65 år.

Resultater fra de samlede sentrale studiene er presentert nedenfor:

Primære og sekundære effektendepunkter ved baseline og endring fra baseline i de samlede sentrale studiene

	BOTOX 100 enheter (N = 557)	Placebo (N = 548)	p-verdi
Daglig frekvens av episoder med urininkontinens*			
Gjennomsnittlig baseline	5,49	5,39	
Gjennomsnittlig endring uke 2	-2,85	-1,21	< 0,001
Gjennomsnittlig endring uke 6	-3,11	-1,22	< 0,001
Gjennomsnittlig endring uke 12[a]	**-2,80**	**-0,95**	**< 0,001**
Andel med positiv respons på behandling med Treatment Benefit Scale (%)			
Uke 2	64,4	34,7	< 0,001
Uke 6	68,1	32,8	< 0,001
Uke 12[a]	**61,8**	**28,0**	**< 0,001**
Daglig frekvens av episoder med vannlating			
Gjennomsnittlig baseline	11,99	11,48	
Gjennomsnittlig endring uke 2	-1,53	-0,78	< 0,001
Gjennomsnittlig endring uke 6	-2,18	-0,97	< 0,001
Gjennomsnittlig endring uke 12[b]	**-2,35**	**-0,87**	**< 0,001**
Daglig frekvens av episoder med akutt vannlatingstrang			
Gjennomsnittlig baseline	8,82	8,31	
Gjennomsnittlig endring uke2	-2,89	-1,35	< 0,001
Gjennomsnittlig endring uke 6	-3,56	-1,40	< 0,001
Gjennomsnittlig endring uke 12[b]	**-3,30**	**-1,23**	**< 0,001**
Total skår for livskvalitet ved inkontinens			
Gjennomsnittlig baseline	34,1	34,7	
Gjennomsnittlig endring uke 12[bc]	**+22,5**	**+6,6**	**< 0,001**
King's Health Questionnaire: Rollebegrensning			
Gjennomsnittlig baseline	65,4	61,2	
Gjennomsnittlig endring uke 12[bc]	**-25,4**	**-3,7**	**< 0,001**
King's Health Questionnaire: Sosial begrensning			
Gjennomsnittlig baseline	44,8	42,4	
Gjennomsnittlig endring uke 12[bc]	**-16,8**	**-2,5**	**< 0,001**

***** Prosent av pasienter som var tørre (uten inkontinens) uke 12 var 27,1 % for BOTOX-gruppen og 8,4 % for placebo-gruppen. Andelene som oppnådde en reduksjon på minst 75 % og 50 % fra baseline i episoder med urininkontinens var 46,0 % og 60,5 % i BOTOX-gruppen, sammenlignet med henholdsvis 17,7 % og 31,0 % i placebo-gruppen.

[a] Ko-primære endepunkter

[b] Sekundære endepunkter

[c] Pre-definert, minimalt viktig endring fra baseline var +10 poeng for I-QOL og -5 poeng for KHQ

Gjennomsnittlig varighet av respons etter behandling med BOTOX, basert på pasientens forespørsel om gjentatt behandling, var 166 dager (~24 uker). Median varighet av respons, basert på pasientens forespørsel om gjentatt behandling, hos pasienter som fortsatte i den åpne forlengelsesstudien og fikk behandling med kun BOTOX 100 enheter (N = 438), var 212 dager (~30 uker).

Selv om kun et begrenset antall pasienter <40 år (n = 88, 8,0 %), ikke-kaukasiske (n = 101, 9,1 %) og menn (n = 135, 12,2 %) ble undersøkt i de to fase 3-kliniske studiene, støttet data fra disse undergruppene en positiv behandlingseffekt. En høyere forekomst av bivirkningene urinretensjon, resturinvolum og pollakiuri ble observert hos menn sammenlignet med kvinner. Resultater for ko-primære endepunkter hos menn vises nedenfor:

Ko-primære effektendepunkter ved baseline og endring fra baseline hos mannlige pasienter

(samlede sentrale studier)

	BOTOX 100 enheter (N = 61)	**Placebo (N = 74)**	**p-verdi**
Daglig frekvens av episode av urininkontinens			
Gjennomsnittlig baseline	5,61	4,33	
Gjennomsnittlig endring uke 12	-1,86	-1,23	0,612
Andel med positiv respons på behandling med Treatment Benefit Scale (%)			
Uke 12	40,7	25,4	0,060

Totalt 839 pasienter ble evaluert i en åpen langsiktig forlengelsesstudie (n = 758 kvinner, n = 81 menn). For alle effektendepunkter, opplevde pasienter konsekvent respons med gjentatt behandling. I undergruppen med 345 pasienter (n = 316 kvinner, n = 29 menn) som hadde nådd uke 12 i behandlingssyklus 3, var gjennomsnittlig reduksjon av daglig frekvens av urininkontinens -3,07, -3,49 og -3,49 episoder i uke 12 etter henholdsvis første, andre og tredje behandling med BOTOX 100 enheter. Tilsvarende andel av pasienter med positiv respons på behandling med Treatment Benefit Scale var henholdsvis 63,6 %, 76,9 % og 77,3 %.

I de sentrale studiene utviklet ingen av de 615 pasientene med analyserte prøver nøytraliserende antistoffer. Hos pasienter med analyserte prøver fra de sentrale fase 3-studiene og de åpne forlengelsesstudiene, ble nøytraliserende antistoffer utviklet hos 0 av 954 pasienter (0,0 %) mens de fikk doser med BOTOX 100 enheter og hos 3 av 260 pasienter (1,2 %) etter at de deretter hadde fått minst én dose med 150 enheter. Én av disse tre pasientene fortsatte å oppleve klinisk effekt. Sammenlignet med samlet populasjon behandlet med BOTOX, hadde pasienter som utviklet nøytraliserende antistoffer generelt kortere varighet av respons og fikk følgelig hyppigere behandling (se pkt. 4.4).

Overaktiv blære hos barn

Begrensede effektdata er tilgjengelige fra én dobbeltblindet, parallellgruppe, randomisert, multisenter klinisk studie (191622-137) hos pasienter i alderen 12 til 17 år med overaktiv blære med symptomer på urininkontinens. Totalt 55 (av de planlagte 108) pasientene med inadekvat respons eller intoleranse overfor minst ett antikolinergt legemiddel ble rekruttert, noe som førte til en utvalgsstørrelse som var for liten til at man kunne trekke slutninger om effekt i denne populasjonen. Pasientene ble randomisert til 25 enheter, 50 enheter eller 100 enheter og skulle ikke overstige 6 enheter/kg kroppsvekt; N = 18, N = 17, N = 20 for henholdsvis 25 enheter BOTOX, 50 enheter BOTOX og 100 enheter BOTOX. Før administrering av behandling fikk pasientene anestesi basert på lokal praksis. Alle pasienter fikk generell anestesi eller bevisst sedasjon.

Resultater for primære og sekundære endepunkter ved baseline og endring fra baseline i en

dobbeltblindet, parallellgruppe klinisk studie

	BOTOX 100 enheter N = 20	**BOTOX 50 enheter N = 17**	**BOTOX 25 enheter N = 18**	**p-verdi BOTOX 100 vs. 25 enheter**	**p-verdi BOTOX 50 vs. 25 enheter**
Daglig frekvens av episoder med urininkontinens på dagtid[a] Gjennomsnitt ved baseline Gjennomsnittlig endring* uke 12** (95 % KI)	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
Andel av pasienter med minst 50 % reduksjon fra baseline i daglig frekvens av UI episoder på dagtid[b] **(%)** Uke 12[c] (95 % KI)	80,0 (56,3, 94,3)	47,1 (23,0, 72,2)	50,0 (26,0, 74,0)	0,0472	0,9924
Positiv respons på behandling («sterkt forbedret» eller «forbedret»)[b] **(%)** Uke 12[c] (95 % KI)	68,4 (43,5, 87,4)	70,6 (44,0, 89,7)	52,9 (27,8, 77,0)	0,6092	0,4824
Daglig frekvens av episoder med vannlating på dagtid[b] Gjennomsnitt ved baseline Gjennomsnittlig endring* uke 12** (95 % KI)	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
Daglig frekvens av episoder med akutt vannlatingstrang på dagtid[b] Gjennomsnitt ved baseline Gjennomsnittlig endring* uke 12** (95 % KI)	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

KI = konfidensintervall

* Minste kvadraters (LS) gjennomsnittlige endring fra baseline, behandlingsforskjell, 95 % KI samt p-verdier er basert på ANCOVA-modell med baselineverdi som kovariat og behandlingsgruppe som faktor. «Last observation carried forward»-verdier ble brukt til å analysere primær effekt-variabelen.

** Primært tidspunkt.

a. Primær variabel.

b. Sekundær variabel.

c. P-verdier er innhentet ved Cochran-Mantel-Haenzel-test, stratifisert etter daglig frekvens av urininkontinens på dagtid ved baseline (≤ 6 eller > 6). Nøyaktig (Clopper-Pearson) 95 % KI er beregnet ved bruk av binomisk fordeling.

Blant 55 pediatriske pasienter som hadde negativt resultat for bindende antistoffer eller nøytraliserende antistoffer ved baseline og hadde minst én evaluerbar verdi etter baseline fra én randomisert dobbeltblindet studie, utviklet ingen pasienter nøytraliserende antistoffer etter å ha fått 25 enheter til 100 enheter av BOTOX.

Urininkontinens på grunn av nevrogen overaktivitet i detrusor hos voksne

Sentrale fase 3-kliniske studier

To dobbeltblinde, placebokontrollerte, randomiserte, fase 3-kliniske multisenterstudier ble utført hos pasienter med urininkontinens på grunn av nevrogen overaktivitet i detrusor, der pasientene enten hadde spontan vannlating eller brukte kateter. Totalt 691 pasienter med ryggmargsskade eller multippel sklerose, og som ikke hadde tilstrekkelig kontroll med minst ett antikolinergt middel, ble tatt med i studien. Disse pasientene ble randomisert til å motta enten 200 enheter BOTOX (n = 227), 300 enheter av BOTOX (n = 223) eller placebo (n = 241).

I begge fase 3-studiene ble det observert betydelige forbedringer med BOTOX (200 enheter og 300 enheter) sammenlignet med placebo i den primære effektvariabelen av endring fra baseline i ukentlig frekvens av inkontinensepisoder ved det primære effekttidspunktet i uke 6, inkludert prosentandelen av tørre pasienter. Det ble observert betydelige forbedringer i urodynamiske parametere, inkludert økning i maksimal cystometrisk kapasitet og reduksjon i maksimalt detrusortrykk i løpet av den første ufrivillige detrusorkontraksjonen. Det ble også observert betydelige forbedringer sammenlignet med placebo i pasientrapportert inkontinensspesifikk helserelatert livskvalitetsscore målt med I-QOL (inkludert unnvikende/begrenset atferd, psykososial påvirkning og sosial forlegenhet). Det ble ikke vist ekstra nytte av BOTOX 300 enheter over BOTOX 200 enheter, og en mer gunstig sikkerhetsprofil ble observert med BOTOX 200 enheter.

Resultater fra samlede sentrale studier presenteres nedenfor:

Primære og sekundære endepunkter ved baseline og endringer fra baseline i samlede sentrale studier

	BOTOX 200 enheter (N = 227)	**Placebo (N = 241)**	**p-verdi**
Ukentlig frekvens av inkontinensepisoder*			
Gjennomsnittlig baseline	32,4	31,5	
Gjennomsnittlig endring i uke 2	-17,7	-9,0	p<0,001
Gjennomsnittlig endring i uke 6[a]	**-21,3**	**-10,5**	**p<0,001**
Gjennomsnittlig endring i uke 12	-20,6	-9,9	p<0,001
Maksimal cystometrisk kapasitet (ml)			
Gjennomsnittlig baseline	250,2	253,5	
Gjennomsnittlig endring i uke 6[b]	**+153,6**	**+11,9**	**p<0,001**
Maksimalt detrusortrykk ved første ufrivillige detrusorkontraksjon (cmH_20)			
Gjennomsnittlig baseline	51,5	47,3	
Gjennomsnittlig endring i uke 6[b]	**-32,4**	**+1,1**	**p<0,001**
I-QOL-score[c,d]			
Gjennomsnittlig baseline	35,37	35,32	
Gjennomsnittlig endring i uke 6[b]	**+25,89**	**+11,15**	**p<0,001**
Gjennomsnittlig endring i uke 12	+28,89	+8,86	p<0,001

***** Prosentandel av tørre pasienter (uten inkontinens) i hele uke 6 var 37 % for BOTOX-gruppen med 200 enheter og 9 % for placebo-gruppen. Andelene som oppnår minst en 75 % reduksjon fra baseline i inkontinensepisoder, var på hhv. 63 % og 24 %. Andelene som oppnådde minst en 50 % reduksjon fra baseline, var på hhv. 76 % og 39 %.

[a] Primært endepunkt

[b] Sekundære endepunkter

[c] I-QOL total score går fra 0 (maksimalt problem) til 100 (ingen problemer).

[d] I de sentrale studiene var forhåndsspesifisert MID (minste viktige forskjell) for I-QOL total score åtte poeng, basert på MID-estimater på 4–11 poeng rapportert i nevrogen overaktivitet i detrusor hos pasienter.

Median varighet av responsen i de to sentrale studiene, basert på pasientens anmodning om ny behandling, var på 256–295 dager (36–42 uker) for gruppen med 200 enheter sammenlignet med 92 dager (13 uker) for gruppen med placebo. Median varighet av respons, basert på pasientens forespørsel om gjentatt behandling, hos pasienter som fortsatte i den åpne forlengelsesstudien og fikk behandling med kun BOTOX 200 enheter (N = 174), var 253 dager (~36 uker).

For alle effektendepunkter opplevde pasientene stabil virkning ved ny behandling.

I de sentrale studiene utviklet ingen av de 475 pasientene med nevrogen overaktivitet i detrusor, som hadde analyserte pasientprøver, nøytraliserende antistoffer. Hos pasienter med analyserte prøver fra legemidlets utviklingsprogram (inkludert den åpne forlengelsesstudien), ble nøytraliserende antistoffer utviklet hos 3 av 300 pasienter (1,0 %) etter at de hadde fått doser med kun BOTOX 200 enheter, og hos 5 av 258 pasienter (1,9 %) etter at de hadde fått minst én dose med 300 enheter. Fire av disse åtte pasientene fortsatte å oppleve klinisk effekt. Sammenlignet med samlet populasjon behandlet med BOTOX, hadde pasienter som utviklet nøytraliserende antistoffer generelt kortere varighet av respons og fikk følgelig hyppigere behandling (se pkt. 4.4).

Studie etter markedsføring

En placebokontrollert, dobbeltblind studie etter markedsføring ble utført hos pasienter med multippel sklerose (MS) og urininkontinens på grunn av nevrogen overaktivitet i detrusor, som ikke hadde tilstrekkelig kontroll med minst ett antikolinergt middel og som ikke var kateterisert ved baseline. Disse pasientene ble randomisert til å få BOTOX 100 enheter (n = 66) eller placebo (n = 78).

Signifikante forbedringer sammenlignet med placebo i den primære effektvariabelen av endring fra baseline i daglig frekvens av inkontinensepisoder ble observert for BOTOX (100 enheter) ved det primære effekttidspunktet i uke 6, inkludert prosentandelen av tørre pasienter. Det ble også observert signifikante forbedringer i urodynamiske parametere og spørreskjemaet Incontinence Quality of Life (I-QOL), inkludert unnvikende/begrenset atferd, psykososial påvirkninger og sosial forlegenhet.

Resultater fra studien etter markedsføring presenteres nedenfor:

Primære og sekundære endepunkter ved baseline og endringer fra baseline i studie etter markedsføring av BOTOX 100 enheter hos MS-pasienter som ikke var kateterisert ved baseline

	BOTOX 100 enheter (N = 66)	**Placebo (N = 78)**	**p-verdier**
Daglig frekvens av inkontinensepisoder*			
Gjennomsnittlig baseline	4,2	4,3	
Gjennomsnittlig endring i uke 2	-2,9	-1,2	p<0,001
Gjennomsnittlig endring i uke 6[a]	**-3,3**	**-1,1**	**p<0,001**
Gjennomsnittlig endring i uke 12	-2,8	-1,1	p<0,001
Maksimal cystometrisk kapasitet (ml)			
Gjennomsnittlig baseline	246,4	245,7	
Gjennomsnittlig endring i uke 6[b]	**+127,2**	**-1,8**	**p<0,001**
Maksimalt detrusortrykk ved første ufrivillige detrusorkontraksjon (cmH_2O)			
Gjennomsnittlig baseline	35,9	36,1	
Gjennomsnittlig endring i uke 6[b]	**-19,6**	**+3,7**	**p = 0,007**
I-QOL-score[c,d]			
Gjennomsnittlig baseline	32,4	34,2	
Gjennomsnittlig endring i uke 6[b]	**+40,4**	**+9,9**	**p<0,001**
Gjennomsnittlig endring i uke 12	+38,8	+7,6	p<0,001

* Prosentandel av tørre pasienter (uten inkontinens) i hele uke 6 var 53,0 % (BOTOX-gruppe med 100 enheter) og 10,3 % (placebo)
[a] Primært endepunkt
[b] Sekundære endepunkter
[c] I-QOL total score går fra 0 (maksimalt problem) til 100 (ingen problemer).
[d] I de sentrale studiene var forhåndsspesifisert MID (minste viktige forskjell) for I-QOL total score 11 poeng, basert på MID-estimater på 4–11 poeng rapportert i nevrogen overaktivitet i detrusor hos pasienter.

Median varighet av respons i denne studien, basert på pasientens forespørsel om gjentatt behandling, var 362 dager (~52 uker) for gruppen med BOTOX 100 enheter sammenlignet med 88 dager (~13 uker) med placebo.

Pediatrisk nevrogen overaktivitet i detrusor

En dobbeltblindet, parallellgruppe, randomisert, multisenter, klinisk studie (191622-120) ble utført hos pasienter i alderen 5 til 17 år med urininkontinens på grunn av overaktivitet i detrusor forbundet med en nevrologisk tilstand, og som brukte ren, intermitterende kateterisering. Totalt 113 pasienter (inkludert 99 med spinal dysrafisme slik som spina bifida, 13 med ryggmargsskade og 1 med transvers myelitt) med inadekvat respons eller intoleranse overfor minst ett antikolinergt legemiddel, ble randomisert til 50 enheter, 100 enheter eller 200 enheter, som ikke skulle overskride 6 enheter/kg kroppsvekt. Pasienter som fikk mindre enn den randomiserte dosen på gunn av maksimaldosen på 6 enheter/kg, ble fordelt til nærmeste dosegruppe for analyse; N = 38, N = 45 og N = 30 for henholdsvis BOTOX 50 enheter, BOTOX 100 enheter og BOTOX 200 enheter. Før administrering av behandling fikk pasientene anestesi basert på alder og lokal praksis. Ett hundre og ni pasienter (97,3 %) fikk generell anestesi eller bevisst sedasjon (påkrevd for pasienter < 12 år) og 3 pasienter (2,7 %) fikk lokal anestesi (tillatt kun for pasienter ≥ 12 år).

Baseline og endring fra baseline i daglig frekvens av episoder med urininkontinens på dagtid, urinvolum ved første morgenkateterisering og maksimalt detrusortrykk i lagringsfasen (cmH_2O) i en dobbeltblindet, parallellgruppe, klinisk studie

	BOTOX 200 enheter (N = 30)	**BOTOX 100 enheter (N = 45)**	**BOTOX 50 enheter (N = 38)**	**p-verdi*** **BOTOX 200 vs. 50 enheter**	**p-verdi*** **BOTOX 100 vs. 50 enheter**
Daglig frekvens av episoder med urininkontinens på dagtid[a]					
Gjennomsnittlig baseline (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Gjennomsnittlig endring* i uke 2	-1,1	-1,0	-1,2		
Gjennomsnittlig endring* i uke 6** (95 % KI)	-1,3 (-1,8, -0,9)	-1,3 (-1,7, -0,9)	-1,3 (-1,7, -0,9)	0,9123	0,9949
Gjennomsnittlig endring* i uke 12	-0,9	-1,4	-1,2		
Urinvolum ved første morgenkateterisering (ml)[b]					
Gjennomsnittlig baseline (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		

Gjennomsnittlig endring* i uke 2	63,2	29,4	31,6		
Gjennomsnittlig endring* i uke 6** (95 % KI)	87,5 (52,1, 122,8)	34,9 (7,9, 61,9)	21,9 (-7,2, 51,1)	0,0055	0,5117
Gjennomsnittlig endring* i uke 12	45,2	55,8	12,9		
Maksimalt detrusortrykk i lagringsfasen (cmH_2O)[b]					
Gjennomsnittlig baseline (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Gjennomsnittlig endring* i uke 6** (95 % KI)	-27,3 (-36,4, -18,2)	-20,1 (-27,3, -12,8)	-12,9 (-20,4, -5,3)	0,0157	0,1737

KI = konfidensintervall

*Minste kvadraters (LS) gjennomsnittlige endring og 95 % KI samt p-verdier er basert på ANCOVA-modell med baselineverdi som kovariat og behandlingsgruppe, alder (< 12 år eller ≥ 12 år), episoder med urininkontinens på dagtid ved baseline (≤ 6 eller > 6) og antikolinerg behandling (ja/nei) ved baseline som faktorer.
** Primært tidspunkt
[a] Primært endepunkt
[b] Sekundært endepunkt

Median varighet av responsen i denne studien, basert på pasientens forespørsel om gjentatt behandling, var 214,0 (31 uker), 169,0 (24 uker) og 207 dager (30 uker) for henholdsvis BOTOX 50 enheter, BOTOX 100 enheter og BOTOX 200 enheter.

Blant 99 pediatriske pasienter som hadde negativt resultat for bindende antistoffer eller nøytraliserende antistoffer ved baseline og hadde minst én evaluerbar verdi etter baseline fra én randomisert dobbeltblindet studie og én dobbeltblindet forlengelsesstudie, utviklet ingen pasienter nøytraliserende antistoffer etter å ha fått 50 enheter til 200 enheter av BOTOX.

HUD- OG UNDERHUDSSYKDOMMER

Primær aksillær hyperhidrose

Det ble foretatt en dobbelblind, multisenter klinisk studie hos pasienter med vedvarende bilateral primær aksillær hyperhidrose definert som baseline gravimetrisk mål på minst 50 mg spontan svetteproduksjon i hver aksille i en 5 -minutters periode ved romtemperatur, i hvilende tilstand. 320 pasienter ble randomisert til å motta enten 50 enheter med BOTOX (n = 242) eller placebo (n = 78). Behandlingsrespons ble definert som forsøkspersoner som viste en reduksjon av aksillær svetting på minst 50 % fra baseline. Ved første kontrollpunkt, uke 4 post-injeksjon, var responsprosenten i BOTOX-gruppen 93,8 % sammenlignet med 35,9 % i placebogruppen (p < 0,001). Forekomsten av personer med respons blant pasienter behandlet med BOTOX fortsatte å være betydelig høyere (p < 0,001) enn blant pasienter behandlet med placebo ved alle kontrollpunkter etter behandling inntil 16 uker.

En ublindet oppfølgingsstudie inkluderte 207 kvalifiserte pasienter som fikk opptil 3 behandlinger med BOTOX. Alt i alt fullførte 174 pasienter hele den 16-måneder lange kombinasjonen av de 2 studiene (4-måneders dobbelblind og 12 måneders ublindet oppfølging). Forekomsten av klinisk respons ved uke 16 etter første (n = 287), andre (n = 123) og tredje (n = 30) behandling var henholdsvis 85,0 %, 86,2 % og 80 %. Gjennomsnittlig varighet av effekt basert på kombinasjonen av enkeltdose og ublindet oppfølging var 7,5 måned etter første behandling, men for 27,5 % av pasientene var effekten ett år eller lengre.

Det er begrenset klinisk studieerfaring med bruk av BOTOX ved alvorlig primær aksillær hyperhidrose hos barn mellom 12 og 18 år. En ettårig, ukontrollert sikkerhetsstudie med gjentatt dosering ble gjennomført hos amerikanske barn på 12 til 17 år (n = 144) med alvorlig primær aksillær hyperhidrose. Deltakerne var hovedsakelig jenter (86,1 %) og kaukasiske (82,6 %). Deltakerne ble behandlet med en dose på 50 enheter per aksille, med en totaldose på 100 enheter per pasient per behandling. Det er imidlertid ikke gjennomført dosefinnende studier hos ungdom, så det kan ikke gis doseringsanbefalinger. Effekt og sikkerhet av BOTOX hos denne gruppen er ikke entydig fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle karakteristika for virkestoffet:

Distribusjonsstudier av rotter indikerer sakte muskulær diffusjon av ^{125}I-botulinum nevrotoksin A-kompleks i gastrocnemius etter injeksjon, etterfulgt av rask systemisk metabolisme og utskillelse via urin. Mengden radiomerket substans i muskulaturen ble redusert med en halveringstid på rundt 10 timer. Ved injeksjonsstedet ble radioaktiviteten bundet til store proteinmolekyler, mens den i plasma ble bundet til små molekyler. Dette indikerer rask systemisk metabolisme av substansen. 24 timer etter dosering var 60 % av radioaktiviteten utskilt i urinen. Toksin metaboliseres trolig av proteaser og de molekylære komponentene omsettes ved kjente metabolske prosesser.

Vanlige studier av absorpsjon, distribusjon, biotransformasjon og eliminasjon av virkestoffet er ikke utført på grunn av produktets karakter.

Pasientkarakteristika:

Det antas at det skjer liten systemisk distribusjon ved terapeutiske doser av BOTOX. Kliniske studier som anvender enkeltfibret elektromyografisk teknikk har vist økt elektrofysiologisk nevromuskulær aktivitet i fjerntliggende muskulatur fra injeksjonsstedet, uten kliniske tegn eller symptomer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduktive studier

Når drektige mus, rotter og kaniner fikk intramuskulære injeksjoner med BOTOX i løpet av organogeneseperioden var høyeste nivå som ikke gir skadelig effekt (NOAEL) for utviklingsforstyrrelser henholdsvis 4, 1 og 0,125 enheter/kg. Høyere doser førte til reduksjon av fosterets kroppsvekt og/eller forsinket beindannelse og hos kaniner forekom aborter.

Fertilitet og reproduksjon

Reproduktiv NOAEL etter i.m. injeksjon av BOTOX var 4 enheter/kg hos hannrotter og 8 enheter/kg hos hunnrotter. Høyere dosering var forbundet med doseavhengig reduksjon av fertilitet. Gitt at befruktning fant sted, var det ingen bivirkninger på antall eller levedyktighet av embryo med opphav i behandlede hann- eller hunnrotter.

Andre studier

I tillegg til den reproduktive toksikologien er følgende prekliniske sikkerhetsstudier av BOTOX utført: akutt toksisitet, toksisitet ved gjentatt injeksjon, lokal toleranse, mutagenisitet, antigenisitet og human blodforlikelighet. Disse studiene avslørte ingen spesiell risiko for mennesker ved klinisk relevante doser.

I en studie hvor juvenile rotter fikk intramuskulær injeksjon med BOTOX annenhver uke i 3 måneder fra postnatal dag 21 i doser på 8, 16 eller 24 enheter/kg, ble det observert forandringer i knokkelstørrelse/-geometri forbundet med redusert beintetthet og beinmasse sekundært til manglende bruk av ekstremiteter, manglende muskelsammentrekninger og reduksjon i kroppsvekt. Forandringene

var mindre alvorlige ved laveste undersøkte dose, med tegn på reversibilitet ved alle dosenivåer. NOAEL-dosen hos juvenile dyr (8 enheter/kg) er lik maksimaldosen hos voksne (400 enheter) og lavere enn maksimaldosen hos barn (340 enheter) basert på kroppsvekt (kg).

Ingen systemisk toksisitet ble observert etter en enkelt intradetrusorinjeksjon av < 50 enheter/kg BOTOX på rotter. For å simulere utilsiktet injeksjon ble en enkeltdose med BOTOX (~7 enheter/kg) administrert i urethra prostatica og proksimale rektum, vesicular seminalis og urinblæreveggen eller uterus hos aper (~3 enheter/kg) uten kliniske bivirkninger. I en ni måneders intradetrusorstudie med gjentatte doser (4 injeksjoner), ble ptose observert ved 24 enheter/kg, og dødelighet ble observert ved doser på ≥ 24 enheter/kg. Degenerasjon/regenerasjon av myofibre ble observert i skjelettmuskulaturen på dyr som ble dosert med 24 enheter/kg og høyere. Disse myopatiske endringene ble vurdert som sekundære effekter av systemisk eksponering. I tillegg ble myofiberdegenerasjon observert i ett dyr dosert med 12 enheter/kg. Lesjonen til dette dyret hadde lav alvorlighetsgrad og anses ikke å bli assosiert med noen kliniske manifestasjoner. Det kunne ikke fastslås med sikkerhet om dette var relatert til BOTOX-behandlingen. Dosen på 12 enheter/kg tilsvarer en 3-ganger høyere eksponering for BOTOX enn anbefalt klinisk dose på 200 enheter for urininkontinens på grunn av nevrogen overaktivitet i detrusor (basert på en person på 50 kg).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Humant albumin
Natriumklorid

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Potensstudier har vist at legemidlet kan oppbevares i inntil 5 dager ved 2 °C - 8 ºC etter rekonstituering.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, hvis ikke rekonstituering/fortynning (etc.) er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 ºC - 8 ºC) eller i fryser (–5 °C til –20 °C).

For oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

BOTOX 50 Allergan-enheter:
Fargeløst type I-hetteglass med nominell kapasitet på 5 ml, med klorobutylgummipropp og aluminiumsforsegling.

BOTOX 100 Allergan-enheter og BOTOX 200 Allergan-enheter:
Fargeløst type I-hetteglass med nominell kapasitet på 10 ml, med klorobutylgummipropp og aluminiumsforsegling.

Hver pakning av BOTOX 50 Allergan-enheter inneholder 1, 2, 3, 6 eller 10 hetteglass.
Hver pakning av BOTOX 100 Allergan-enheter inneholder 1, 2, 3, 6 eller 10 hetteglass.
Hver pakning av BOTOX 200 Allergan-enheter inneholder 1, 2, 3, 6 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av injeksjonsvæsken og fylling av injeksjonssprøyten bør skje over papirhåndklær med plastbakside for å fange opp eventuelt søl.

BOTOX skal kun rekonstitueres med steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning. En egnet mengde fortynningsmiddel trekkes opp i en sprøyte. Se nedenfor for fortynningsinstruksjoner.

Fortynningstabell for **BOTOX** 50, 100 og 200 **Allergan-enheter** hetteglass-størrelser **for alle** indikasjoner unntatt blæresykdommer:

	Hetteglass med 50 enheter	Hetteglass med 100 enheter	Hetteglass med 200 enheter
Resulterende dose (Enheter pr. 0,1 ml)	Menge fortynningsmiddel* tilsatt et hettelgass med 50 enheter	Menge fortynningsmiddel* tilsatt et hettelgass med 100 enheter	Menge fortynningsmiddel* tilsatt et hettelgass med 200 enheter
20 enheter	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 enheter	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 enheter	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 enheter	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 enheter	4 ml	8 ml	-

*steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning

Overaktiv blære:

Det anbefales at ett hetteglass med 100 enheter eller to hetteglass med 50 enheter brukes som enkel rekonstitusjon.

Fortynningsinstruksjoner ved bruk av to hetteglass med 50 enheter	• Rekonstituer to hetteglass med 50 enheter BOTOX, hver med 5 ml steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning og bland hetteglassene forsiktig. • Trekk de 5 ml fra hvert av hetteglassene inn i én enkelt 10 ml-sprøyte.
Fortynningsinstruksjoner ved bruk av et hetteglass med 100 enheter	• Rekonstituer et hetteglass med 100 enheter BOTOX med 10 ml steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning og bland forsiktig. • Trekk de 10 ml fra hetteglasset inn i en 10 ml-sprøyte.
Fortynningsinstruksjoner ved bruk av et hetteglass med 200 enheter	• Rekonstituer et hetteglass med 200 enheter BOTOX med 8 ml steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning og bland forsiktig. • Trekk 4 ml fra hetteglasset inn i en 10 ml-sprøyte. • Fullfør rekonstitueringen ved å tilføre 6 ml steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning i 10 ml-sprøyten og bland forsiktig.

Dette vil resultere i en 10 ml-sprøyte som inneholder totalt 100 enheter rekonstituert BOTOX.

Bruk umiddelbart etter rekonstituering i sprøyten. Kast ubrukt natriumkloridoppløsning.

Dette produktet er kun til engangsbruk og alt ubrukt, rekonstituert oppløsning skal kastes.

<u>Urininkontinens på grunn av nevrogen overaktivitet i detrusor:</u>

Det anbefales at ett hetteglass med 200 enheter eller to hetteglass med 100 enheter brukes som enkel rekonstitusjon.

Fortynningsinstruksjoner ved bruk av fire hetteglass med 50 enheter	• Rekonstituer fire hetteglass med 50 enheter BOTOX, hver med 3 ml steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning og bland hetteglassene forsiktig. • Trekk 3 ml fra det første hetteglasset og 1 ml fra det andre hetteglasset inn i en 10 ml-sprøyte. • Trekk 3 ml fra det tredje hetteglasset og 1 ml fra det fjerde hetteglasset inn i en annen 10 ml-sprøyte. • Trekk de resterende 2 ml fra det andre og det fjerde hetteglasset inn i en tredje 10 ml-sprøyte. • Fullfør rekonstitueringen ved å tilføre 6 ml steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning i hver av de tre 10 ml-sprøytene, og bland forsiktig.
Fortynningsinstruksjoner ved bruk av to hetteglass med 100 enheter	• Rekonstituer to hetteglass med 100 enheter BOTOX, hver med 6 ml steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning og bland hetteglassene forsiktig. • Trekk 4 ml fra hvert hetteglass inn i hver av de to 10 ml-sprøytene. • Trekk de resterende 2 ml fra hvert hetteglass inn i en tredje 10 ml-sprøyte. • Fullføre rekonstitueringen ved å tilføre 6 ml av steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning i hver av de tre 10 ml-sprøytene og bland forsiktig.
Fortynningsinstruksjoner ved bruk av et hetteglass med 200 enheter	• Rekonstituer et hetteglass med 200 enheter BOTOX med 6 ml steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning og bland hetteglasset forsiktig. • Trekk 2 ml fra hetteglasset inn i hver av de tre 10 ml-sprøytene. • Fullfør rekonstitueringen ved å tilføre 8 ml steril ikke-konservert 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning i hver av de tre 10 ml-sprøytene og bland forsiktig.

Dette vil gi tre 10 ml-sprøyter som inneholder totalt 200 enheter rekonstituert BOTOX. Bruk umiddelbart etter rekonstituering i sprøyten. Kast ubrukt natriumkloridoppløsning.

Dersom flere forskjellige hetteglass-størrelser av BOTOX er del av én injeksjonsprosedyre, bør man utvise forsiktighet og sørge for at den korrekte mengden av fortynningsmiddel brukes ved rekonstituering av et bestemt antall enheter pr. 0,1 ml. Mengden av fortynningsmiddel varierer mellom BOTOX 50 Allergan-enheter, BOTOX 100 Allergan-enheter og BOTOX 200 Allergan-enheter. Hver sprøyte bør merkes deretter.

Siden BOTOX kan denatureres av bobledannelse eller tilsvarende kraftig omrystelse, bør

fortynningsmidlet sprøytes forsiktig inn i hetteglasset. Hetteglasset bør kasseres dersom vakuumet i hetteglasset ikke trekker fortynningsmidlet inn. Ferdig tilberedt er BOTOX en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning uten partikler. Før anvendelse skal det kontrolleres at oppløsningen er klar og ikke inneholder partikler. Etter tilberedning i hetteglass kan BOTOX oppbevares i kjøleskap (2 °C -8 °C) i opptil 24 timer. Hvis BOTOX er ytterligere fortynnet for intradetrusorinjeksjon i en sprøyte, bør det brukes umiddelbart. Dette preparatet er kun til engangsbruk og eventuell ubrukt oppløsning skal kastes.

For sikker destruksjon skal ubrukte hetteglass fylles med litt vann og deretter autoklaveres. Alle brukte hetteglass, sprøyter og søl osv. skal autoklaveres eller gjenværende BOTOX inaktiveres ved hjelp av fortynnet hypoklorittoppløsning (0,5 %) i 5 minutter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie AS
Postboks 565
1327 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

BOTOX 50 Allergan-enheter: 08-6051
BOTOX 100 Allergan-enheter: 2000-00171
BOTOX 200 Allergan-enheter: 09-7187

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

BOTOX 50 Allergan-enheter: 31.05.2010 / 06.07.2020
BOTOX 100 Allergan-enheter: 16.07.2001 / 06.07.2020
BOTOX 200 Allergan-enheter: 23.08.2010 / 06.07.2020

10. OPPDATERINGSDATO

18.09.2026