

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BOTOX, 50 Allergani ühikut, süstelahuse pulber
BOTOX, 100 Allergani ühikut, süstelahuse pulber
BOTOX, 200 Allergani ühikut, süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

A-tüüpi *C. botulinum*'i toksiin*, 50, 100 või 200 Allergani ühikut viaali kohta.

* Saadud bakterist *Clostridium botulinum*

Botulinum toksiini ühikud ei ole teiste preparaatide puhul asendatavad.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge pulber.

BOTOX on viaali põhjas õhukese valge kihina, mida võib olla raske näha.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neuroloogilised häired:

BOTOX on näidustatud järgmiste seisundite sümptomaatiliseks raviks:

- hüppeliigese piirkonna ja jalalaba **fokaalne spastilisus** ambulatoorsetel **laste tserebraalparalüüsiga** vähemalt 2-aastastel lastel taastusravi lisana;
- insuldijärgne randme ja käe **fokaalne spastilisus täiskasvanud** patsientidel;
- insuldijärgne hüppeliigese piirkonna ja jalalaba **fokaalne spastilisus täiskasvanud** patsientidel (vt lõik 4.4);
- **blefarospasm, näo hemispasm** ja seotud fokaalsed düstooniad;
- **kaela düstoonia** (spasmoodiline kõõrkaelsus);
- sümptomite leevendamine **kroonilise migreeni** kriteeriumitele vastavatel patsientidel (peavalud ≥ 15 päeval kuus, millest vähemalt kaheksal päeval on tegu migreeniga), kelle ravivastus profülaktilistele migreeniravimitele on ebapiisav või kes ei talu profülaktilisi migreeniravimeid (vt lõik 4.4).

Põiehäired:

- **idiopaatiline hüperaktiivne põis** uriinipidamatuse, põie tühjenemise tungi ja urineerimise sagenemise sümptomitega täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus antikolinergilistele ravimitele on ebapiisav või kes ei talu antikolinergilisi ravimeid;
- uriinipidamatus täiskasvanutel, kellel avaldub **neurogeenne detruusori hüperaktiivsus**, mis on tingitud seljaaju subtservikaalsest püsivast kahjustusest või hulgiskleroosist.

Naha ja nahaga seotud struktuuride häired:

- püsiv raske primaarne **aksillaarne hüperhidroos**, mis häirib igapäevaseid tegevusi ega allu paiksele ravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Botulinum toksiini ühikud ei ole preparaatide puhul asendatavad. Allergani ühikutes soovitatavad annused erinevad teistest *botulinum* toksiini preparaatidest.

Kroonilise migreeni diagnoosi peab määrama neuroloog ja BOTOX'it võib manustada üksnes kroonilise migreeni ravis kogenud neuroloogi järelevalve all.

Eakad patsiendid

Eakatel kasutamisel ei ole annuse spetsiifiline kohandamine vajalik. Algannus peab olema konkreetsetel näidustustel ette nähtud madalaim soovitatav annus. Korduval süstimisel on soovitatav kasutada madalaimat toimivat annust ja kohaldada pikimat kliiniliselt näidustatud süstidevahelist intervalli. Märkimisväärse anamneesiga ja samal ajal manustatavate ravimitega eakaid patsiente tuleb raviga ettevaatusega. Kliinilised andmed on piiratud vanemate kui 65-aastaste patsientide kohta, kellele manustati insuldijärgselt pahklude ja jalalabade spastilisuse puhul BOTOX'it. Lisateavet vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1.

Lapsed

BOTOX'i ohutust ja efektiivsust lastel muudel näidustustel kui on kirjeldatud lõigus 4.1 ei ole tõestatud. Annustamissoovitusi muudel näidustustel kui tserebraalparalüüsiga seotud fokaalne spastilisus lastel ei saa anda. Antud hetkel teadaolevad andmed näidustuste kohta on esitatud lõikudes 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1, nagu on näidatud allolevas tabelis.

BOTOX'it tohib manustada ainult arst, kellel on kogemusi fokaalse spastilisuse hindamisel ja ravimisel lastel ning osana struktureeritud rehabilitatsiooniprogrammist.

- Blefarospasm / näo hemispasm	12-aastased (vt lõigud 4.4 ja 4.8)
- Kaela düstoonia	12-aastased (vt lõigud 4.4 ja 4.8)
- Fokaalne spastilisus lastel	2-aastased (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8)
- Primaarne aksillaarne hüperhidroos	12-aastased (piiratud kogemused noorukitel vanuses 12 kuni 17 aastat, vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1)

Oluline teave:

Ühel süstimisprotseduuril BOTOX'i erinevate tugevustega viaalide kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida, et kindla arvu ühikute manustamiskõlblikuks muutmisel kasutatakse õiget lahusti kogust 0,1 ml kohta. Lahusti kogus on BOTOX 50 Allergani ühiku, BOTOX 100 Allergani ühiku ja BOTOX 200 Allergani ühiku korral erinev. Iga süstal tuleb vastavalt märgistada.

BOTOX'it tohib manustamiskõlblikuks muuta vaid steriilse säilitusaineteta normaalse füsioloogilise lahusega (0,9% naatriumkloriidi süstelahus). Süstlasse tuleb tõmmata sobiv kogus lahustit (vaadake alljärgnevat lahjendamistabelit).

Preparaat on ette nähtud vaid ühekordseks kasutuseks ja kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Viaalide kasutamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

BOTOX 50, 100 ja 200 Allergani ühikuga viaalide sisu lahjendamistabel **kõigil** näidustustel, välja arvatud põiehäired:

	50 ühikuga viaal	100 ühikuga viaal	200 ühikuga viaal
Saadav annus (ühikut 0,1 ml kohta)	50 ühikuga viaali lisatava lahusti (steriilne säilitusaineteta normaalne füsioloogiline lahus (0,9% naatriumkloriidi süstelahus))kogus	100 ühikuga viaali lisatava lahusti (steriilne säilitusaineteta normaalne füsioloogiline lahus (0,9% naatriumkloriidi süstelahus)) kogus	200 ühikuga viaali lisatava lahusti (steriilne säilitusaineteta normaalne füsioloogiline lahus (0,9% naatriumkloriidi süstelahus)) kogus
20 ühikut	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 ühikut	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 ühikut	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 ühikut	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 ühikut	4 ml	8 ml	Ei kohaldu

Hüperaktiivne põis:

Manustamiskõlblikuks muutmise hõlbustamiseks on soovitatav kasutada ühte 100 ühikuga või kahte 50 ühikuga viaali.

Lahjendamise juhised kahe 50 ühikuga viaali kasutamisel:

- BOTOX 50 ühikuga kahe viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmiseks lisage mõlemasse viaali 5 ml steriilset säilitusaineteta normaalset füsioloogilist lahust (0,9% naatriumkloriidi süstelahus) ja segage viaale ettevaatlikult.
- Tõmmake kummastki viaalist ühte 10 ml süstlasse 5 ml lahust.

Saate ühes süstlas 10 ml süstelahust, mis sisaldab kokku 100 ühikut manustamisvalmis BOTOX'it. Kasutage kohe pärast ravimi süstlas manustamiskõlblikuks muutmist. Hävitage kasutamata jäänud füsioloogiline lahus.

Lahjendamise juhised 100 ühikuga viaali kasutamisel:

- BOTOX 100 ühikuga viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutage 10 ml steriilset säilitusaineteta normaalset füsioloogilist lahust (0,9% naatriumkloriidi süstelahus) ja segage ettevaatlikult.
- Tõmmake viaalist ühte 10 ml süstlasse 10 ml lahust.

Saate ühes süstlas 10 ml süstelahust, mis sisaldab kokku 100 ühikut manustamisvalmis BOTOX'it. Kasutage kohe pärast ravimi süstlas manustamiskõlblikuks muutmist. Hävitage kasutamata jäänud füsioloogiline lahus.

Lahjendamise juhised 200 ühikuga viaali kasutamisel:

- BOTOX 200 ühikuga viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutage 8 ml steriilset säilitusaineteta normaalset füsioloogilist lahust (0,9% naatriumkloriidi süstelahus) ja segage ettevaatlikult.
- Tõmmake viaalist ühte 10 ml süstlasse 4 ml lahust.
- Manustamiskõlblikuks muutmiseks lisage 10 ml süstlasse 6 ml steriilset säilitusaineteta normaalset füsioloogilist lahust (0,9% naatriumkloriidi süstelahus) lahust ja segage ettevaatlikult.

Saate ühes süstlas 10 ml süstelahust, mis sisaldab kokku 100 ühikut manustamisvalmis BOTOX'it. Kasutage kohe pärast ravimi süstlas manustamiskõlblikuks muutmist. Hävitage kasutamata jäänud füsioloogiline lahus.

Preparaat on ette nähtud vaid ühekordseks kasutuseks ja kasutamata jäänud manustamiskõlblikuks muudetud ravim tuleb hävitada.

Neurogeensest detruusori hüperaktiivsusest tingitud uriinipidamatus:

Manustamiskõlblikuks muutmise hõlbustamiseks on soovitatav kasutada ühte 200 ühikuga viaali või kahte 100 ühikuga viaali.

Lahjendamise juhised nelja 50 ühikuga viaali kasutamisel:

- BOTOX 50 ühikuga nelja viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmiseks lisage igasse viaali 3 ml steriilset säilitusaineteta normaalset füsioloogilist lahust (0,9% naatriumkloriidi süstelahus) ja segage viaale ettevaatlikult.
- Tõmmake ühte 10 ml süstlasse esimesest viaalist 3 ml ja teisest viaalist 1 ml lahust.
- Tõmmake teise 10 ml süstlasse kolmandast viaalist 3 ml ja neljandast viaalist 1 ml lahust.
- Tõmmake kolmandasse 10 ml süstlasse teisest ja neljandast viaalist ülejäänud 2 ml lahust.
- Lisage manustamiskõlblikuks muutmise lõpetamiseks igasse 10 ml süstlasse 6 ml steriilset säilitusaineteta normaalset füsioloogilist lahust (0,9% naatriumkloriidi süstelahus) ja segage ettevaatlikult.

Saate kolm 10 ml süstalt, mis sisaldavad kokku 200 ühikut manustamisvalmis BOTOX'it. Kasutage kohe pärast ravimi süstlas manustamiskõlblikuks muutmist. Hävitage kasutamata jäänud füsioloogiline lahus.

Lahjendamise juhised kahe 100 ühikuga viaali kasutamisel:

- BOTOX 100 ühikuga kahe viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmiseks lisage mõlemasse viaali 6 ml steriilset säilitusaineteta normaalset füsioloogilist lahust (0,9% naatriumkloriidi süstelahus) ja segage viaale ettevaatlikult.
- Tõmmake kahte 10 ml süstlasse kummastki viaalist 4 ml lahust.
- Tõmmake kolmandasse 10 ml süstlasse kummastki viaalist ülejäänud 2 ml lahust.
- Lisage manustamiskõlblikuks muutmise lõpetamiseks igasse 10 ml süstlasse 6 ml steriilset säilitusaineteta normaalset füsioloogilist lahust (0,9% naatriumkloriidi süstelahus) ja segage ettevaatlikult.

Saate kolm 10 ml süstalt, mis sisaldavad kokku 200 ühikut manustamisvalmis BOTOX'it. Kasutage kohe pärast ravimi süstlas manustamiskõlblikuks muutmist. Hävitage kasutamata jäänud füsioloogiline lahus.

Lahjendamise juhised 200 ühikuga viaali kasutamisel:

- BOTOX 200 ühikuga viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmiseks lisage 6 ml steriilset säilitusaineteta normaalset füsioloogilist lahust (0,9% naatriumkloriidi süstelahus) ja segage viaali ettevaatlikult.
- Tõmmake kolme 10 ml süstlasse viaalist 2 ml lahust.
- Lisage manustamiskõlblikuks muutmise lõpetamiseks igasse 10 ml süstlasse 8 ml steriilset säilitusaineteta normaalset füsioloogilist lahust (0,9% naatriumkloriidi süstelahus) ja segage ettevaatlikult.

Saate kolm 10 ml süstalt, mis sisaldavad kokku 200 ühikut manustamisvalmis BOTOX'it. Kasutage kohe pärast ravimi süstlas manustamiskõlblikuks muutmist. Hävitage kasutamata jäänud füsioloogiline lahus.

Manustamisviis

Alljärgnevalt on toodud spetsiifilised juhised, mida järgida erinevate näidustuste korral. BOTOX'it tohivad manustada vaid sobiva kvalifikatsiooniga arstid, kellel on ravimi ja vajalike vahendite kasutamise kogemusi.

Kõigi näidustuste jaoks ei ole määratud kehtivaid optimaalseid annuseid ega süstekohtade arvu lihase kohta. Sellistel juhtudel peab arst koostama individuaalse ravirežiimi. Optimaalsed annused tuleb kindlaks määrata tiitrimisega, kuid soovitatavat maksimaalset annust ei tohi ületada.

NEUROLOOGILISED HÄIRED:

Alajäsemete fokaalne spastilisus lastel

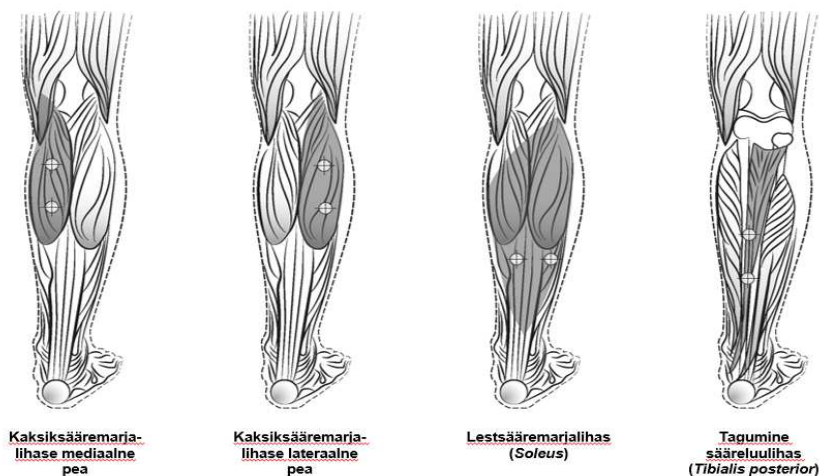
Soovitav nõel:

Sobiva suurusega steriilne nõel. Nõela pikkuse kindlaks määramisel tuleb lähtuda lihase asukohast ja sügavusest.

Manustamisjuhised:

Soovitav on kaasatud lihaste lokaliseerimine selliste meetoditega, nagu nõela elektromüograafiline juhtimine, närvide stimulatsioon või ultraheli. Enne süstimist võib kohaliku praktika kohaselt kasutada lokaalanesteesia või lokaalanesteesia koos minimaalse või mõõduka sedatsiooniga. BOTOX'i ohutust ja efektiivsust laste spastilisuse ravimisel ei ole üldanesteesia ega sügava sedatsiooni/analgeesia tingimustes hinnatud.

Alljärgneval skeemil on toodud esile laste alajäsemete spastilisuse korral kasutatavad süstekohad:

**Soovitav annus:**

Laste alajäsemete spastilisuse raviks on soovitatav annus 4...8 ühikut/kg kehakaalu kohta, jagatuna kahjustatud lihaste vahel.

BOTOX'i annustamine laste alajäsemete spastilisuse raviks

Süstitud lihased	BOTOX 4 ühikut/kg* (maksimaalne ühikute arv lihase kohta)	BOTOX 8 ühikut/kg** (maksimaalne ühikute arv lihase kohta)	Süste-kohtade arv
Nõutavad hüppeliigese piirkonna lihased Kaksiksääremarjalihase mediaalne pea	1 ühik/kg (37,5 ühikut)	2 ühikut/kg (75 ühikut)	2
Kaksiksääremarjalihase lateraalne pea	1 ühik/kg (37,5 ühikut)	2 ühikut/kg (75 ühikut)	2
Lestsääremarjalihhas (Soleus)	1 ühik/kg (37,5 ühikut)	2 ühikut/kg (75 ühikut)	2
Tagumine sääreluulihhas (Tibialis Posterior)	1 ühik/kg (37,5 ühikut)	2 ühikut/kg (75 ühikut)	2

* ei ületanud koguannust 150 ühikut

** ei ületanud koguannust 300 ühikut

Maksimaalne koguannus: BOTOX'i koguannus ühe raviseansi kohta alajäsemes ei tohi ületada 8 ühikut/kg kehakaalu kohta või 300 ühikut, olenevalt sellest, kumb on väiksem. Kui raviarst peab vajalikuks, tuleks patsienti uuesti süstida siis, kui eelmise süsti kliiniline toime on vähenenud, kuid mitte varem, kui 12 nädalat pärast eelmist süsti. Mõlema alajäseme ravimisel ei tohi koguannus 12-nädalase intervalliga ületada 10 ühikut/kg kehakaalu kohta või 340 ühikut.

Lisateave: Ravi BOTOX'iga ei asenda tavapärast rehabilitatsioonikava. Kliinilist paranemist võib üldjuhul täheldada esimese kahe nädala jooksul pärast süstimist. Korduvat ravi tuleb manustada siis, kui eelmise süsti kliiniline toime väheneb, kuid mitte sagedamini kui iga kolme kuu järel.

Insuldiga seotud fokaalne ülajäseme spastilisus

Soovitav nõel: Steriilne 25, 27 või 30 G nõel. Nõela pikkuse kindlaks määramisel tuleb lähtuda lihase asukohast ja sügavusest.

Manustamisjuhised: Kasulik võib olla ravi vajavate lihaste lokaliseerimine elektromüograafilise või närvistimulatsiooni tehnikate abil. Mitu süstekohta võivad võimaldada BOTOX'i ühtlasemat kokkupuudet lihase innervatsioonipiirkondadega ja on eriti kasulikud suuremate lihaste korral.

Soovitav annus: Täpne annus ja süstekohtade arv tuleb kohandada individuaalselt, lähtudes ravi vajavate lihaste suurusest, arvust ja asukohast, spastilisuse raskusastmest, lokaalse lihaskõrgekuse avaldumisest ning patsiendi ravivastusest varasemale ravile.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes manustati järgmised annused:

Lihask	Koguannus; süstekohtade arv
<i>Flexor digitorum profundus</i>	15...50 ühikut; 1...2 süstekohta
<i>Flexor digitorum sublimis</i>	15...50 ühikut; 1...2 süstekohta
<i>Flexor carpi radialis</i>	15...60 ühikut; 1...2 süstekohta
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	10...50 ühikut; 1...2 süstekohta
<i>Adductor Pollicis</i>	20 ühikut; 1...2 süstekohta
<i>Flexor Pollicis Longus</i>	20 ühikut; 1...2 süstekohta

Maksimaalne koguannus: Kontrollitud ja avatud kontrollita kliinilistes uuringutes on määratud ravikuuril kasutatud annuseid vahemikus 200 kuni 240 ühikut jagatuna valitud lihaste vahel. Kordussüstidevaheline intervall peab olema vähemalt 12 nädalat.

Lisateave: Kontrollitud kliinilistes uuringutes jälgiti patsiente pärast ühte ravikuuri 12 nädalat. Lihastoonus tõusis kahe nädala jooksul ja maksimaalset toimet täheldati üldjuhul nelja kuni kuue nädala jooksul. Avatud kontrollita jätkuuringus sai enamik patsientidest uue süsti 12 kuni 16 nädalase intervalli järel, kui toime lihastoonusele oli alanenud. Patsiendid said kuni neli süsti maksimaalse kumulatiivse annusega 960 ühikut 54 nädala jooksul. Kui raviarst peab seda asjakohaseks, võib eelmise süsti toime vähenemisel manustada korduvannuseid.

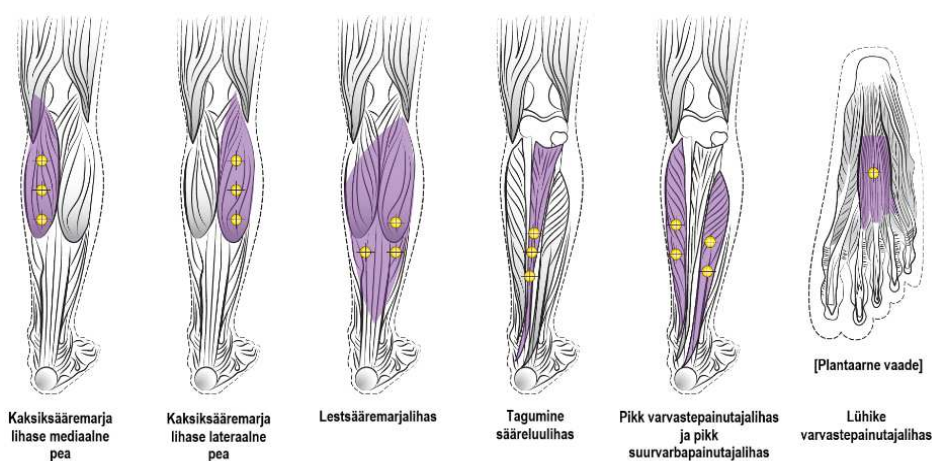
Kordussüstimise aegsest lihasspastilisuse raskusastmest ja muustrist lähtudes võib vajalik olla BOTOX'i annuse ja süstitavate lihaste muutmine. Kasutada tuleb väikseimat toimivat annust.

Insuldiga seotud fokaalne alajäseme spastilisus

Soovitav nõel: Steriilne 25, 27 või 30 G nõel. Nõela pikkuse kindlaks määramisel tuleb lähtuda lihase asukohast ja sügavusest.

Manustamisjuhised: Kasulik võib olla ravi vajavate lihaste lokaliseerimine elektromüograafilise või närvistimulatsiooni tehnikate abil. Mitu süstekohta võivad võimaldada BOTOX'i ühtlasemat kokkupuudet lihase innervatsiooni piirkondadega ja on eriti kasulikud suuremate lihaste korral.

Alljärgneval skeemil on toodud esile täiskasvanutel esineva alajäseme spastilisuse korral kasutatavad süstekohad.



Soovitav annus: Soovitav annus täiskasvanutel pahklud ja jalalaba hõlmava alajäseme spastilisuse ravimisel on 300 ühikut kuni 400 ühikut jagatuna kuni 6 lihase vahel, nagu on loetletud järgmises tabelis. Maksimaalne soovitatav annus ühel ravikorral on 400 ühikut.

BOTOX'i annustamine täiskasvanutel esineva alajäseme spastilisuse korral:

Lihäs	Soovitav annus Koguannus; süstekohtade arv
Kaksiksääremarjalihas Mediaalne osa	75 ühikut; 3 süstekohta
Lateralne osa	75 ühikut; 3 süstekohta
Lestsääremarjalihas	75 ühikut; 3 süstekohta
Tagumine sääreluulihäs	75 ühikut; 3 süstekohta
Pikk suurvarbapainutajalihas	50 ühikut; 2 süstekohta
Pikk varvastepainutajalihas	50 ühikut; 2 süstekohta
Lühike varvastepainutajalihas	25 ühikut; 1 süstekoht

Lisateave: Kui raviarst peab seda asjakohaseks, tuleb eelmise süsti kliinilise toime vähenemisel kaaluda patsiendile uue süsti tegemist, mitte varem kui 12 nädala möödumisel eelmisest süstist.

Blefarospasm / näo hemispasm

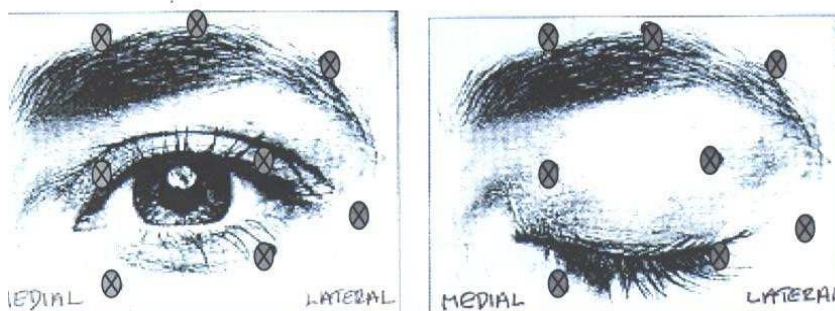
Soovitatav nõel: Steriilne, 27...30 G / 0,40...0,30 mm nõel.

Manustamisjuhised: Elektromüograafilise tehnika rakendamine ei ole vajalik.

Soovitatav annus: Soovitatav algannus on 1,25...2,5 ühikut, mis süstitakse ülalau mediaalsesse ja lateraalsesse silmasõõrlihasesse ning alalau lateraalsesse silmasõõrlihasesse. Kui spasmid häirivad nägemist, võib süstid teha ka süstekohtadesse kulmupiirkonnas, lateraalsetesse sõõrlihastesse ja otsmikupiirkonda.

Maksimaalne koguannus: Algannus silma kohta ei tohi olla suurem kui 25 ühikut. Blefarospasmi ravimisel ei tohi koguannus olla suurem kui 100 ühikut, mis süstitakse 12nädalase intervalliga.

Lisateave: Kui hoiduda süstimisest ülalautõsturi lähedusse võib see vähendada ptoosiga seotud tüsistusi. Alalau mediaalsesse piirkonda süstimise vältimine ja seeläbi alumisse põiklihasesse valgumise vähendamine võib minimeerida diploopiaga seotud tüsistusi. Alljärgnevatel skeemidel on toodud võimalikud süstekohad:



Üldjuhul on süstide esialgne toime täheldatav kolme päeva jooksul ja maksimaalne toime avaldub ühe kuni kahe nädala jooksul pärast süstimist. Ravimi toime kestab ligikaudu kolm kuu ja seejärel võib protseduuri vajaduse korral korrata. Kui algset ravivastust peetakse ebapiisavaks, võib kordusravikuuridel annust suurendada kuni kahekordse annuseni. Süstekoha kohta rohkem kui 5 ühiku süstimisega ei näi siiski kaasnevat olulist ravitoime tugevnemist. Üldjuhul ei kaasne sagedamini kui iga kolme kuu järel manustamisega lisatoimet.

Näo hemispasmi või VII närvi kahjustusega patsientide korral on ravi ühepoolse blefarospasmi raviga sarnane, vajaduse korral võib ravimit süstida ka teistesse ravi vajavatesse näolihastesse (nt *zygomaticus major*, *orbicularis oris*).

Kaela düstoonia

Soovitatav nõel: Sobiva suurusega nõel (üldjuhul 25...30 G / 0,50...0,30 mm).

Manustamisjuhised: Kaela düstoonia ravimise kliinilistes uuringutes on BOTOX'it üldjuhul süstitud järgmistesse lihastesse: rinnaku-rangluu-nibujätke lihas (*sternocleidomastoid*), abaluu tõsturi lihas (*levator scapulae*), scalene, splenius capitis, pool-ogalihas (*semispinalis*), *longissimus* ja/või trapets (*trapezius*) lihas(ed). See loetelu ei ole täielik, sest haigusseisund võib hõlmata mis tahes lihast, mis on seotud pea asendi reguleerimisega ja vajab seetõttu ravi.

Sobiva annuse valimisel tuleb arvesse võtta lihasmassi ning hüpertroofia või atroofia raskusastet. Lihase aktivatsioonimustrid võivad kaela düstoonia puhul spontaanselt muutuda, ilma et sellega kaasneks muutus düstoonia kliinilises avaldumises.

Kui konkreetsete lihaste isoleerimine on komplitseeritud, tuleb süstimisel kasutada elektromüograafilist tehnikat.

Soovitatav annus: Esimese ravikuuri vältel ei tohi kokku süstida üle 200 ühiku. Algselt ravivastusest olenevalt tuleb järgnevatel ravikuuridel annuseid kohandada.

Kaela düstoonia puhul ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks tehtud esialgsetes kontrollitud kliinilistes uuringutes varieerusid manustamiskõlblikuks muudetud BOTOX'i annused vahemikus 140 kuni 280 ühikut. Hilisemates uuringutes on annused varieerunud vahemikus 95 kuni 360 ühikut (ligikaudne keskmine on olnud 240 ühikut). Nagu mis tahes medikamentooses ravis, peab ravimit varem mitte saanud patsiendi algannus olema madalaim toimiv annus. Ühte süstekohta ei tohi manustada rohkem kui 50 ühikut. Rinnaku-rangluu-nibujätke lihasesse ei tohi manustada rohkem kui 100 ühikut. Düsfaagia tekkimisohtu minimeerimiseks ei tohi rinnaku-rangluu-nibujätke lihast süstida bilateraalselt.

Maksimaalne koguannus: Ühe ravikuuri koguannus ei tohi olla suurem kui 300 ühikut. Süstekohtade optimaalne arv sõltub lihase suurusest. Alla 10-nädalast raviintervalli ei soovitata kasutada.

Lisateave: Kliinilist paranemist võib üldjuhul täheldada esimese kahe nädala jooksul pärast süstimist. Maksimaalne kliiniline toime avaldub üldjuhul süstimisest ligikaudu kuue nädala möödumisel. Kliinilistes uuringutes varieerus ravitoime kestus märkimisväärselt (vahemikus 2 kuni 33 nädalat) ja oli üldjuhul ligikaudu 12 nädalat.

Krooniline migreen

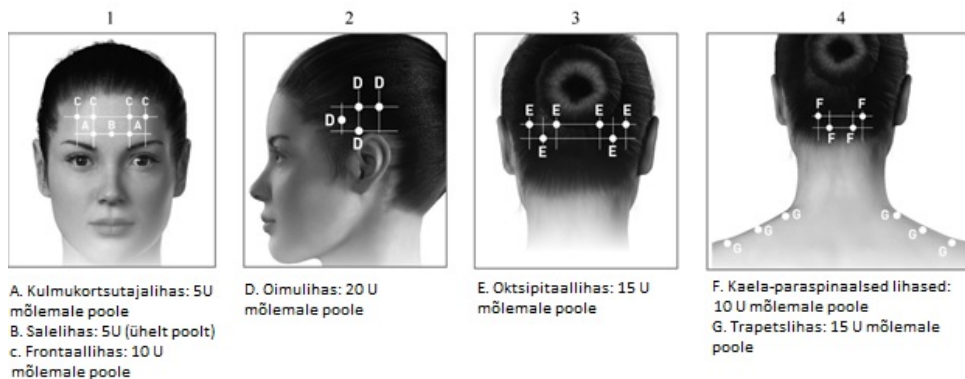
Soovitatav nõel: Steriilne 30 G, 0,5-tolline nõel

Manustamisjuhised:

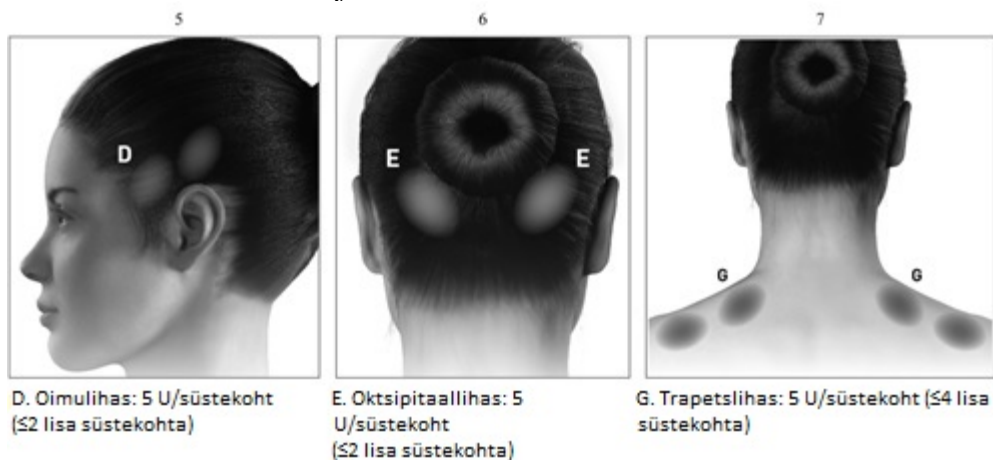
Süstid tuleb jagada pea/kaela piirkonna lihaste 7 konkreetse piirkonna vahel nii, nagu on määratud alljärgnevas tabelis. Äärmiselt jämedate kaelalihastega patsientide kaelapiirkonnas võib vajalik olla 1-tollise nõela kasutamine. Kõiki lihaseid tuleb süstida bilateraalselt (pooled süstid manustatakse vasakule ja pooled paremale poole pead ja kaela), välja arvatud saeleihas, mida tuleb süstida ühte kohta (keskjoonel).

Domineerivate valukohtade esinemisel võib teha lisasüste kuni kolme konkreetsesse lihasgruppi (*occipitalis*, *temporalis* ja *trapezius*) ühele või mõlemale poole kuni maksimaalse annuseni lihase kohta, nagu on osutatud alljärgnevas tabelis.

Süstekohad on toodud alljärgnevatel skeemidel:



Alljärgnevatel skeemidel on osutatud soovitatavad lihasgruppid valikuliste lisasüste jaoks:



Soovitatav annus:

155 ühikut kuni 195 ühikut manustatuna intramuskulaarselt 0,1 ml (5 ühiku) süstidega 31 kuni 39 süste kohta.

BOTOX'i annustamine lihastesse kroonilise migreeni korral:

	Soovitatav annus
Pea/kaela piirkond	Koguannus (süste kohtade arv*)
<i>Corrugator</i> **	10 ühikut (2 süste kohta)
<i>Procerus</i>	5 ühikut (1 süste koht)
<i>Frontalis</i> **	20 ühikut (4 süste kohta)
<i>Temporalis</i> **	40 ühikut (8 süste kohta) kuni 50 ühikut (kuni 10 süste kohta)

<i>Occipitalis</i> **	30 ühikut (6 süstekohta) kuni 40 ühikut (kuni 8 süstekohta)
Kaela paraspinaalne lihasgrupp**	20 ühikut (4 süstekohta)
<i>Trapezius</i> **	30 ühikut (6 süstekohta) kuni 50 ühikut (kuni 10 süstekohta)
Koguannuse vahemik	155 ühikut kuni 195 ühikut 31 kuni 39 süstekohta

*1 intramuskulaarne süstekoht = 0,1 ml = 5 ühikut BOTOX'it

**Bilateraalselt jaotatud annus

Lisateave: Soovituslik kordusravi intervall on 12 nädalat.

PÕIEHÄIRED:

Patsientidel ei tohi ravi ajal olla kuseteede infektsiooni.

1...3 päeva enne ravi, ravi päeval ja 1...3 päeva pärast ravi tuleb manustada profülaktiliselt antibiootikume.

Patsientidel on soovitatav katkestada ravi antiagregantidega vähemalt 3 päeva enne süstimisprotseduuri.

Antikoagulantravi saavate patsientide korral tuleb võtta vajalikud meetmed, et vähendada veritsuse riski.

Uriinipidamatuse korral tohivad BOTOX'it manustada vaid põie düsfunktsiooni hindamises ja ravis kogenud arstid (näiteks uroloogid ja urogünekoloogid).

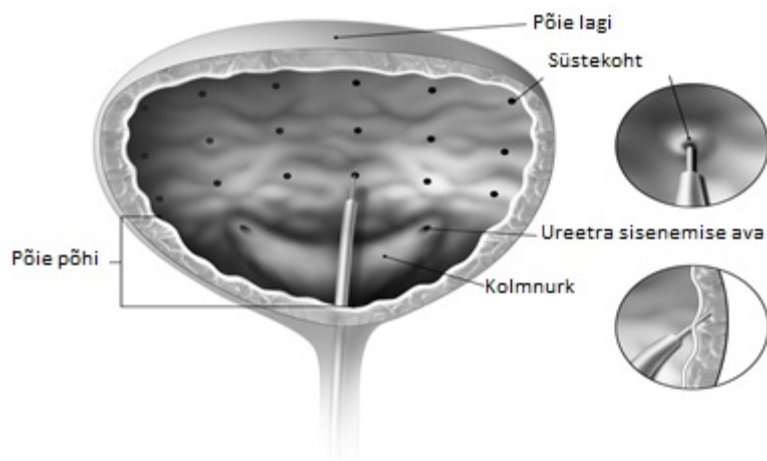
Hüperaktiivne põis

Soovitatav nõel: Kasutada võib elastset või jäika tsüstoskoopi. Süstimisnõela tuleb enne süstimise alustamist (nõela pikkusest olenevalt) õhu eemaldamiseks (eel)täita ligikaudu 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud BOTOX'i lahusega.

Manustamisjuhised: Enne süstimist võib haigla ravijuhiste kohaselt kasutada lahjendatud lokaalanesteetikumi intravesikaalset instillatsiooni koos rahustiga või ilma. Lokaalanesteetikumi instillatsiooni korral tuleb põis enne protseduuri järgmisi etappe dreeneerida ja steriilse füsioloogilise lahusega loputada.

Manustamiskõlblikuks muudetud BOTOX (100 ühikut/10 ml) süstitakse elastse või jäiga tsüstoskoobi kaudu detruusorlihasesse, vältides kusepõie kolmnurka ja põhja. Põide tuleb tilgutada piisavas koguses füsioloogilist lahust, et tagatud oleks süstide nõuetekohane visualiseerimine, kuid vältida tuleb põie liigset paisumist.

Nõel tuleb sisestada detruusorisse ligikaudu 2 mm ulatuses ja 20 süsti, millest igaüks on 0,5 ml (kogumaht 10 ml), tuleb teha vahekaugusega ligikaudu 1 cm (vt allpool toodud joonis). Viimase süstina tuleb süstida ligikaudu 1 ml tavalist steriilset füsioloogilist lahust, et manustatud oleks täisannus. Pärast süstimist ei tohi dreeneerida põie seina visualiseerimiseks kasutatud füsioloogilist lahust, et patsiendid saaksid enne kliinikust lahkumist näidata oma suutlikkust tühjendada põit. Patsienti tuleb pärast süstimist jälgida vähemalt 30 minutit ja kuni põie spontaanne tühjendamine on toimunud.



Soovitatav annus: Soovitatav annus on 100 ühikut BOTOX'it, 0,5 ml (5 ühikut) süstidega 20 süstekohta detruusoris.

Lisateave: Kliiniline paranemine võib toimuda kahe nädala jooksul. Eelmise süsti kliinilise toime vähenemisel (III faasi kliinilistes uuringutes oli keskmine toime kestus 166 päeva (~ 24 nädalat), põhinedes patsiendi kordusravi soovil) tuleb kaaluda patsiendile uue süsti tegemist, kuid mitte varem kui kolme kuu möödumisel eelmisest põie süstist.

Neurogeensest detruusori üliaktiivsusest tingitud uriinipidamatus

Soovitatav nõel: Kasutada võib elastset või jäika tsüstoskoopi. Süstimisnõela tuleb enne süstimise alustamist (nõela pikkusest olenevalt) õhu eemaldamiseks (eel)täita ligikaudu 1 ml ravimiga.

Manustamisjuhised: Enne süstimist võib haigla ravijuhiste kohaselt kasutada lahjendatud anesteetikumi intravesikaalset instillatsiooni (koos rahustiga või ilma) või üldanesteesiat. Lokaalanesteetikumi instillatsiooni korral tuleb põis enne protseduuri järgmisi etappe dreneerida ja steriilse füsioloogilise lahusega loputada.

Manustamiskõlblikuks muudetud BOTOX (200 ühikut/30 ml) süstitakse elastse või jäiga tsüstoskoobi kaudu detruusorlihasesse, vältides kusepõiekolmnurka ja põhja. Põide tuleb tilgutada piisavas koguses füsioloogilist lahust, et tagatud oleks süstide nõuetekohane visualiseerimine, kuid vältida tuleb põie liigset paisumist.

Nõel tuleb sisestada detruusorisse ligikaudu 2 mm ulatuses ja 30 süsti, millest igaüks on 1 ml (kogumaht 30 ml), tuleb teha vahekaugusega ligikaudu 1 cm (vt ülal toodud joonis). Viimase süstina tuleb süstida ligikaudu 1 ml tavalist steriilset füsioloogilist lahust, et manustatud oleks täisannus. Pärast süstimist tuleb dreneerida põie seina visualiseerimiseks kasutatud füsioloogilist lahust. Patsienti tuleb pärast süstimist jälgida vähemalt 30 minutit.

Soovitatav annus: Soovitatav annus on 200 ühikut BOTOX'it, 1 ml (ligikaudu 6,7 ühikut) süstidega 30 süstekohta detruusoris.

Lisateave: Kliiniline paranemine toimub üldjuhul kahe nädala jooksul. Eelmise süsti kliinilise toime vähenemisel (III faasi kliinilistes uuringutes oli BOTOX'i 200 ühiku keskmine toime kestus 256...295 päeva (~36-42 nädalat)) tuleb kaaluda patsiendile uue süsti tegemist, põhinedes patsiendi soovile kordusravile, kuid mitte varem kui kolme kuu möödumisel eelmisest põie süstist.

NAHA JA NAHAGA SEOTUD STRUKTUURIDE HÄIRED:

Primaarne aksillaarne hüperhidroos

Soovitav nõel: Steriilne 30 G nõel.

Manustamisjuhised: Hüperhidroosi piirkonna määramiseks võib kasutada standardseid värvimistehnikaid, näiteks Minori joodi-tärglise proovi.

Soovitav annus: 50 ühikut BOTOX'it süstitakse intradermaalselt, ühtlase jaotamisega mitmesse süstek kohta vahekaugusega ligikaudu 1...2 cm mõlemas aksillaarses hüperhidroosi piirkonnas.

Maksimaalne koguannus: Aksillaarse piirkonna kohta ei ole soovitatav kasutada muid annuseid kui 50 ühikut. Süstimist ei tohi korrata sagedamini kui iga 16 nädala järel (vt lõik 5.1).

Lisateave: Kliinilist paranemist võib üldjuhul täheldada esimese nädala jooksul pärast süstimist. BOTOX'i kordussüsti võib manustada eelmise süsti kliinilise toime vähenemisel ja siis, kui raviarst seda vajalikuks peab.

KÕIK NÄIDUSTUSED:

Ravivastuse puudumisel pärast esimest ravikuuri, st siis, kui ühe kuu jooksul pärast süstimist ei ole algtasemega võrreldes toimunud märkimisväärset kliinilist paranemist, tuleb toimida alljärgnevalt.

- Kliiniline kontroll, mis võib hõlmata spetsiaalset elektromüograafilist uuringut toksiini toime kohta süstitava(te)le lihas(t)ele.
- Ravitulemuste puudulikkuse analüüs. Näiteks võib ebapiisava ravivastuse põhjuseks olla süstitavate lihaste halb valik, ebapiisav annus, vale süstimistehnika, fikseerunud kontraktuuri esinemine, antagonistlike lihaste liigne nõrkus, toksiini neutraliseerivate antikehade teke.
- A-tüüpi *botulinum* toksiini ravi sobivuse uuesti hindamine.
- Kõrvaltoimete puudumisel pärast esimest ravikuuri järgige teise ravikuuri alustamisel järgmisi suuniseid: i) kohandage annust, võttes arvesse varasema ravi tulemuste puudulikkuse analüüsi; ii) tehke elektromüograafiline uuring; iii) kahe ravikuuri vahel peab olema kolmekuuline intervall.

Ravivastuse puudumisel või vähenemisel pärast korduvaid süste tuleb kasutada teisi ravimeetodeid.

Täiskasvanud patsientide ravis, sealhulgas hulginäidustuste puhusel ravimisel, ei tohi maksimaalne kumulatiivne annus 12 nädalase intervalliga manustamisel ületada 400 ühikut.

4.3 Vastunäidustused

BOTOX on vastunäidustatud:

- patsientidel, kellel on teadaolev ülitundlikkus A-tüüpi *botulinum* toksiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- kavandatud süstekoha infektsiooni korral.

BOTOX'i kasutamine põiehäirete korral on lisaks vastunäidustatud:

- patsientidel, kellel on ravi ajal kuseteede infektsioon;
- patsientidel, kellel on ravi ajal äge uriinipeetus, kes ei kasuta rutiinselt kateetrit;
- patsientidel, kes ei ole valmis ja/või võimelised alustama pärast ravi vajaduse korral kateteriseerimist.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

BOTOX'i soovitatavaid annuseid ja annustamissagedusi ei tohi üleannustamise, lihasnõrkuse süvenemise, toksiini süstekohast kaugemale levimise ning neutraliseerivate antikehade moodustumise ohu tõttu ületada. Ravimit varem mitte saanud patsiendi algannus peab olema konkreetset näidustust ette nähtud madalaim soovitatav annus.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravimi määravad ja patsiendid peavad arvestama sellega, et eelmiste süstide heast talutavusest hoolimata võib esineda kõrvaltoimeid. Seetõttu on igal manustamiskorral vajalik ettevaatus.

Teatatud on toksiini manustamiskohast kaugemale levimisega seotud kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8), mis mõnikord on lõppenud surmaga, mida teatud juhtudel on seostatud düsfaagia, pneumoonia ja/või märkimisväärse jõuetusega. Sümptomid on kooskõlas *botulinum* toksiini toimemehhanismiga ja on tekkinud tundide kuni nädalate jooksul pärast süstimist. Sümptomite risk on tõenäoliselt suurim suurte annuste kasutamisel ning nende sümptomite teket soodustavate ja kaasuvate haigusseisunditega patsientidel, muu hulgas lastel ja täiskasvanutel, kes saavad ravi spastilisuse tõttu.

Ka terapeutilisi annuseid saavatel patsientidel võib esineda lihasnõrkuse süvenemist.

Enne BOTOX'iga ravi alustamist tuleb konkreetse patsiendi korral kaaluda kaasuva riski ja kasu suhet.

Düsfaagiast on teatatud ka pärast süstimist muudesse süstekohtadesse kui kaelalihastesse (vt lõik 4.4 „Kaela düstoonia“).

BOTOX'it tohib ainult äärmise ettevaatusega ja hoolika jälgimisega kasutada neuromuskulaarse ülekande probleemide (näiteks müasteenia või Eaton-Lamberti sündroomi) subkliiniliste või kliiniliste nähtudega patsientidel, perifeersete motoorsete neuropaatiliste haigustega (näiteks amüotroofse lateraalskleroosi või motoorse neuropaatiaga) patsientidel ja kaasuvate neuroloogiliste häiretega patsientidel. Nendel patsientidel võib olla selliste ravimite, nagu BOTOX'i suhtes suurenenud tundlikkus, seda isegi terapeutiliste annuste kasutamisel, millega võib kaasneda ülemäärane lihasnõrkus ja suurenenud risk kliiniliselt oluliste süsteemsete toimete tekkeks, muu hulgas raske düsfaagia ja respiratoorsed häired. *Botulinum* toksiini preparaati tuleb nendel patsientidel kasutada spetsialisti järelevalve all ja ainult juhul, kui ravist saadav kasu ületab eeldatavasti kaasuva riski. Varasema düsfaagia ja aspiratsioonisündroomiga patsiente tuleb ravida äärmise ettevaatusega.

Patsientidel ja hooldajatel tuleb neelamis-, kõne- või hingamishäirete esinemisel otsida viivitamatult arstiabi.

Nagu iga ravi puhul, mis võib võimaldada varem väheliikval patsiendil taas tavapärase tegevusega toime tulla, tuleb väheliikval patsiendil paluda liikumisaktiivsust suurendada järk-järgult.

Enne BOTOX'i manustamist tuleb välja selgitada vastava piirkonna anatoomiline seisund, varasematest kirurgilistest protseduuridest tingitud mis tahes anatoomilised muutused antud piirkonnas ning vältida süstimist tundlikesse anatoomilistesse struktuuridesse.

BOTOX'i manustamisel rindkere lähedale on teatatud süstimisprotseduuriga seotud õhkrinna tekkest. Ettevaatus on vajalik süstimisel kopsu (eriti kopsutippude) või teise tundlike anatoomiliste struktuuride läheduses.

Patsientidel, kellele süstiti BOTOX'it kinnitamata näidustustel otse süljenäärmetesse, suu, keele ja neelu piirkonda, söögitorru ja makku, on teatatud tõsistest kõrvaltoimetest, muu hulgas surmaga lõppevatest kõrvaltoimetest. Mõnel patsiendil oli juba avaldunud düsfaagia või märkimisväärne jõuetus.

Harva on teatatud tõsistest ja/või vahetutest ülitundlikkusreaktsioonidest, muu hulgas anafülaksiast, seerumtõvest, urtikaariast, pehmete kudede tursest ja düspnoest. Mõnest nendest reaktsioonidest on teatatud pärast BOTOX'i kasutamist kas ainuravimina või koos teiste ravimitega, mida seostatakse sarnaste reaktsioonide tekkega. Sellise reaktsiooni tekkimisel tuleb BOTOX'i edasised süstid ära jätta ja alustada kohe asjakohast ravi, näiteks manustada epinefriini. Teatatud on ühest anafülaksia juhust, mille korral patsient suri pärast BOTOX'i süsti, mis oli valesti lahjendatud 5 ml 1% lidokaiiniga.

Nagu mis tahes süsti tegemisel võib esineda protseduuriga seotud vigastusi. Süstiga võib kaasned a paikne infektsioon, valu, põletik, paresteesia, hüpesteesia, tundlikkus, turse, erüteem ja/või veritus/hematoom.

Nõelatorkega seotud valu ja/või ärevus võib kutsuda esile vasovagaalseid reaktsioone, näiteks minestamist, hüpotensiooni jne.

BOTOX'i kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kui kavandatud süstekohas on põletik või kui sihtlihases on ülemäärane nõrkus või atroofia. Ettevaatlik tuleb olla ka siis, kui BOTOX'it kasutatakse nende patsientide ravis, kes kannatavad perifeersete motoorsete neuropaatiliste haiguste (näiteks amüotroofse lateraalskleroosi või motoorse neuropaatia) all.

Pärast BOTOX'i manustamist on teatatud ka sellistest kõrvaltoimetest, mis hõlmavad südameveresoonekonda (muu hulgas arütmia ja südameelihaseinfarkt) ning millest mõni on lõppenud surmaga. Mõnele neist patsientidest kohaldusid riskitegurid, muu hulgas südame-veresoonekonna haigus.

Teatatud on krampihoogude esmakordselt tekkimisest või krampihoogude taastekkest, üldjuhul nendel täiskasvanud ja pediatrilistel patsientidel, kellel on eelsoodumus selliste reaktsioonide tekkeks. Täpne seos nende reaktsioonide ja *botulinum* toksiini süsti vahel ei ole teada. Laste kohta saabunud teated on valdavalt puudutanud tserebraalparalüüsiga patsiente, kellel raviti spastilisust.

A-tüüpi *botulinum* toksiini vastaste neutraliseerivate antikehade teke võib toksiini bioloogilise aktiivsuse inaktiveerimise tõttu ravimiga BOTOX-ravi efektiivsust vähendada. Teatud uuringute tulemused viitavad sellele, et BOTOX'i sagedasem või suuremates annustes süstimine võib suurendada antikehade moodustumise tõenäosust. Antikehade moodustumise tõenäosust võib minimeerida madalaima toimiva annuse süstimine ja süstimiskordade vahelise kliiniliselt näidustatud pikima intervalli järgimine, kui see on asjakohane.

Kliinilised fluktuatsioonid BOTOX'i korduval kasutamisel (nagu kõigi *botulinum* toksiinide puhul) võivad tuleneda erinevatest viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmise protseduuridest, süstimisintervallidest, süstitavatest lihastest ning kasutatud bioloogilise testimismeetodi tõttu veidi erinevatest referentsväärtustest.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutamine lastel

BOTOX'i ohutus ja efektiivsus muudel kui lõigus 4.1 kirjeldatud lastele kohalduvatel näidustustel ei ole tõestatud. Väga harva on pärast turuletulekut teatatud toksiini süstekohast kaugemale levimisest

kaasuvate haigusseisunditega lastel, valdavalt tserebraalparalüüsiga lastel. Üldjuhul kasutati nendel juhtudel soovitatavast suuremat annust (vt lõik 4.8).

Harva on teatatud surmajuhtumitest, mida on mõnikord seostatud aspiratsioonipneumooniaga raske tserebraalparalüüsiga lastel pärast ravi *botulinum* toksiiniga, muu hulgas kinnitamata näidustustel kasutamisel (näiteks kaela piirkonnas). Äärmise ettevaatusega tuleb ravida lapsi, kellel on märkimisväärne neuroloogiline jõuetus, düsfaagia või hiljuti esinenud aspiratsioonipneumoonia või kopsuhaigus. Ravimit võib manustada nõrga tervisega patsientidele ainult juhul, kui potentsiaalne kasu konkreetsele patsiendile ületab võimalikud riskid.

NEUROLOOGILISED HÄIRED:

Laste tserebraalparalüüsiga seotud hüppeliigese piirkonna ja jalalaba fokaalne spastilisus ning insuldijärgne hüppeliigese piirkonna, jalalaba, käe ja randme fokaalne spastilisus täiskasvanud patsientidel

BOTOX on fokaalse spastilisuse ravim, mida on uuritud üksnes tavapäraseid standardseid ravirežiime kasutades, ning ravim ei ole ette nähtud nende ravimodaalsuste asendamiseks. On ebatõenäoline, et BOTOX võiks parandada liikuvusulatust liigese korral, mille kontraktuur on fikseerunud.

BOTOX'it ei tohi täiskasvanud patsientidel kasutada insuldijärgse hüppeliigese piirkonna ja jalalaba fokaalse spastilisuse ravimiseks, kui eeldatavasti ei kaasne lihastoonuse vähendamisega funktsionaalsuse (näiteks kõndimise) parendamine, sümptomite (näiteks valu) leevendamine või patsiendi ravi täiustamine. Lisaks võib funktsionaalsuse parendamine olla piiratud, kui ravi BOTOX'iga alustakse siis, kui insuldist on möödas rohkem kui kaks aastat või kui hüppeliigese piirkonna spastilisus ei ole sedavõrd raske (modifitseeritud Ashworthi skaala (MAS – *Modified Ashworth Scale*) skoor <3).

Ettevaatlik tuleb olla nende insuldijärgse spastilisusega täiskasvanud patsientide ravimisel, kellele kohaldub suurem kukkumiskriis.

- Kui BOTOX'it kasutatakse insuldijärgse hüppeliigese piirkonna ja jalalaba spastilisuse ravimiseks olulise komorbiidsusega eakatel patsientidel, tuleb olla ettevaatlik ning ravi tohib alustada vaid siis, kui ravist saadav kasu ületab eeldatavasti kaasuva riski.
- BOTOX'it tohib insuldijärgse alajäseme spastilisuse ravimisel kasutada ainult pärast insuldijärgsete patsientide taastusravi juhtimises kogenud tervishoiuspetsialisti tehtud hindamist.

Turuletulekujärgselt on teatatud *botulinum* toksiiniga ravimise järgsetest surmajuhtumitest (mõnikord seostatud aspiratsioonipneumooniaga) ja võimalikust toksiooni süstekohast kaugemale levimisest kaasuvate haigusseisunditega lastel, valdavalt tserebraalparalüüsiga lastel. Hoiatustega tutvumiseks vt lõik 4.4 „Kasutamine lastel”.

Blefarospasm

Vähenenud pilgutamine pärast *botulinum* toksiooni süstimist silmasõõrlihasesse võib põhjustada sarvkesta ekspositsiooni, püsivat epiteeli kahjustust ja sarvkesta haavandumist, eriti VII närvi kahjustusega patsientidel. Kui silmi on opereeritud, tuleb sarvkesta aistingut hoolikalt testida, ekstroopiumi (lauväljapöörde) ärahoidmiseks tuleb vältida süstimist alalau piirkonda ning aktiivselt tuleb ravida mis tahes epiteeldefekte. Selleks võivad vajalikud olla kaitsvad tilgad, salvid, terapeutilised pehmed läätsed, silma sulgev kaitsekate või muud vahendid.

Pehmetes silmalau kudedes tekib kergesti ekhümoos. Seda aitab minimeerida kohe pärast süstimist süstekohale kerge surve avaldamine.

Botulinum toksiooni antikolinergilise toime tõttu tuleb olla ettevaatlik suletudnurga glaukoomi riskirühma kuuluvate patsientide ravimisel, muu hulgas anatoomiliselt kitsanurgaga patsientide puhul.

Kaela düstoonia

Kaela düstooniaga patsiente tuleb teavitada võimalikust düsfaagia riskist. Düsfaagia võib olla väga kerge või raskekujuline. Düsfaagia võib kesta kaks kuni kolm nädalat pärast süstimist, kuid on teatatud ka selle süstimisjärgsest püsimisest kuni viis kuud. Düsfaagia tõttu võib tekkida aspiratsioon, düspnoe ja aeg-ajalt sondiga toitmise vajadus. Harvadel juhtudel on teatatud düsfaagiale järgnenud aspiratsioonipneumooniast ja surmast.

Rinnaku-rangluu-nibujätke lihasesse süstitava annuse vähendamine alla 100 ühiku võib vähendada düsfaagia tekkeriski. On teatatud, et düsfaagia risk on suurem patsientidel, kellel on väiksem kaelalihase mass, või patsientidel, kes saavad bilateraalseid süste rinnaku-rangluu-nibujätke lihasesse. Düsfaagiat põhjustab toksiini levimine söögitoru piirkonna lihastesse. Süstimine abaluu tõsturlihasesse võib olla seotud ülemiste hingamisteede infektsiooni ja düsfaagia suurema tekkeriskiga.

Düsfaagia võib olla seotud söömise ja joomise vähenemisega, millega kaasneb kehakaalu langus ja dehüdratsioon. Subkliinilise düsfaagiaga patsiendid võivad kuuluda BOTOX'i süstile järgneva raskekujulisema düsfaagia kõrgema riski rühma.

Krooniline migreen

Ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud peavalude ennetamisel patsientidel, kellel on episoodiline migreen (peavalud <15 päeval kuus) või krooniline pingetüüpi peavalu. BOTOX'i ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud ravimite liigtarvitamisest tingitud peavaluga (sekundaarse peavaluga) patsientidel.

PÕIEHÄIRED:

Tsüstoskoopia tegemisel tuleb järgida asjakohaseid meditsiinilisi ettevaatusabinõusid.

Patsientidel, keda ei kateteriseerita, tuleb põie tühjendamise järgse jääkuriini kogust hinnata kahe nädala jooksul pärast ravi ja perioodiliselt meditsiiniliselt vajaliku intervalliga kuni 12 nädalat. Patsientidel tuleb paluda võtta ühendust arstiga, kui neil tekib raskusi põie tühjendamisel, sest vajalikuks võib osutuda kateetri kasutamine.

Hüperaktiivne põis

Hüperaktiivse põie ja kuseteede obstruktsiooni sümptomitega mehi ei tohi BOTOX'iga ravida.

Neurogeensest detruusori üliaktiivsusest tingitud uriinipidamatus

Tekkida võib protseduuriga seotud autonoomne düsrefleksia. Vajalik võib olla kohene arstiabi.

NAHA JA NAHAGA SEOTUD STRUKTUURIDE HÄIRED:

Primaarne aksillaarne hüperhidroos

Sekundaarse hüperhidroosi potentsiaalsete põhjuste (näiteks hüpertüreoidism, feokromotsütoom) välistamiseks tuleb uurida patsiendi haiguslugu ning teha arstlik läbivaatus ja vajalikud spetsiifilised lisauuringud. See aitab vältida hüperhidroosi sümptomaatilist ravi diagnoosita ja/või kaasuva haiguse ravita.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teoreetiliselt võivad *botulinum* toksiini toimet tugevdada aminoglükosiidantibiootikumid, spektinomütsiin või teised ravimid, mis mõjutavad neuromuskulaarset ülekannet (näiteks neuromuskulaarset blokaadi põhjustavad ained).

Erinevate botuliini neurotoksiini serotüüpide samaaegse manustamise või mõnekuulise vahega manustamise mõju kohta andmeid ei ole. Teise *botulinum* toksiini manustamine enne manustatud *botulinum* toksiini toime kadumist võib võimendada ülemäärast neuromuskulaarset nõrkust.

Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulistest koostoimetest ei ole teatatud.

Lapsed

Koostoime uuringuid ei ole lastel tehtud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Adekvaatsed andmed A-tüüpi *botulinum* toksiini kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele ei ole teada. BOTOX'it ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasedumisvastaseid vahendeid, välja arvatud siis, kui see on vältimatult vajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas BOTOX eritub rinnapiima. BOTOX'i kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav.

Fertiilsus

Adekvaatsed andmed A-tüüpi *botulinum* toksiini fertiilses eas naistel kasutamise mõju kohta viljakusele puuduvad. Uuringud isaste ja emaste rottidega on näidanud viljakuse vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole tehtud. BOTOX võib siiski põhjustada asteeniat, lihasnõrkust, pearinglust ja nägemishäireid, mis võivad mõjutada autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

4.8 Kõrvaltoimed

Üldteave

Kontrollitud kliinilistes uuringutes teatati kõrvaltoimetest, mida uurijad pidasid BOTOX'iga seotuks, 35% blefarospasmi, 28% kaela düstoonia, 8% laste spastilisuse, 11% primaarse aksillaarse hüperhidroosi, 16% insuldiga seotud ülajäseme fokaalse spastilisuse ja 15% insuldiga seotud alajäseme fokaalse spastilisusega patsiendi korral. Hüperaktiivse põie kliinilistes uuringutes oli esinemissagedus esimesel ravikuuril 26% ja teisel ravikuuril 22%. Neurogeense detruusori üliaktiivsuse kliinilistes uuringutes täiskasvanutel oli esinemissagedus esimesel ravikuuril 32%, mis vähenes teisel ravikuuril 18%-ni. Lastel oli neurogeense detruusori üliaktiivsuse esinemissagedus esimesel ravikuuril 6,2%. Kroonilise migreeni kliinilistes uuringutes oli esinemissagedus esimesel ravikuuril 26%, mis vähenes teisel ravikuuril 11%-ni.

Üldjuhul tekivad kõrvaltoimed esimesel paaril päeval pärast süsti ja kuigi need on tavaliselt mööduvad, võivad kõrvaltoimed püsida ka mitu kuud või harvadel juhtudel kauem.

Lokaalne lihasnõrkus on *botulinum* toksiini oodatav farmakoloogiline toime lihaskoes. Siiski on teatatud süstekoha lähedal ja/või süstekohast kaugemal asuvate lihaste nõrkusest.

Nagu iga süstimisprotseduuri korral võivad süstimisega kaasneva paikne valu, põletik, paresteesia, hüpesteesia, tundlikkus, turse/ödeem, erüteem, paikne infektsioon, veritsus ja/või hematoom. Nõelatorkega seotud valu ja/või ärevus on kutsunud esile vasovagaalseid reaktsioone, muu hulgas mööduvat sümptomaatilist hüpotensiooni ja minestamist. Teatatud on ka *botulinum* toksiini süsti järgsest palavikust ja gripisündroomist.

Kõrvaltoimed on esinemissagedusest olenevalt liigitatud järgmistesse kategooriatesse:

Väga sage	esineb rohkem kui ühel kasutajal 10-st
Sage	esineb ühel kuni kümnel kasutajal 100-st
Aeg-ajalt	esineb ühel kuni kümnel kasutajal 1000-st
Harv	esineb ühel kuni kümnel kasutajal 10 000-st
Väga harv	esineb vähem kui ühel kasutajal 10 000-st

Allpool on toodud kõrvaltoimete loetelud, mis varieeruvad olenevalt kehaosast, kuhu BOTOX'it süstitakse.

NEUROLOOGILISED HÄIRED:

Alajäsemete fokaalne spastilisus lastel

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissagedus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sidemete venitus, naha hõõrdumine	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kõnnakuhäire, valu süstekohas	Sage

Insuldiga seotud fokaalne ülajäseme spastilisus

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissagedus
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, unetus	Aeg-ajalt
Närvsüsteemi häired	Hüpertoonia	Sage
	Hüpesteesia, peavalu, paresteesia, koordinatsioonihäired, amneesia	Aeg-ajalt
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus, suu paresteesia	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ekhümoos, purpura	Sage
	Dermatiit, sügelus, lööve	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Valu jäsemetes, lihasnõrkus	Sage
	Artralgia, bursiit	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu süstekohas, pürektsia, gripitaoline haigus, süstekoha hemorraagia, süstekoha ärritus	Sage
	Asteenia, valu, süstekoha ülitundlikkus, haiglane enesetunne, perifeerne turse	Aeg-ajalt

Mõni aeg-ajalt esinevatest kõrvaltoimetest võib olla haigusega seotud.

Insuldiga seotud fokaalne alajäseme spastilisus

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissagedus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia, lihas-skeleti jäikus, lihasnõrkus	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeerne turse	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kukkumine	Sage

Korduvannustamisel ei täheldatud üldises ohutusprofiilis muutusi.

Blefarospasm, näo hemispasm ja seotud düstooniad

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, näo parees, näo paralüüs	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Silmalau ptoos	Väga sage
	Punktkeratiit, lagoftalm, kuiva silma sündroom, fotofoobia, silma ärritus, suurenenud pisaraeritus	Sage
	Keratiit, ektoopium, diploopia, entroopium, nägemishäired, hägune nägemine	Aeg-ajalt
	Silmalau turse	Harv
	Haavandiline keratiit, sarvkesta epiteeli kahjustus, sarvkesta perforatsioon	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ekhümoos	Sage
	Lööve/dermatiit	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Ärritus, näo turse	Sage
	Väsimus	Aeg-ajalt

Kaela düstoonia

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Riniit, ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, hüpertoonia, hüpesteesia, somnolentsus, peavalu	Sage
Silma kahjustused	Diploopia, silmalau ptoos	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe, düsfoonia	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Düsfaagia	Väga sage
	Suukuivus, iiveldus	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasnõrkus	Väga sage
	Lihask-skeleti jäikus, valulikkus	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu	Väga sage
	Asteenia, gripitaoline haigus, haiglane enesetunne	Sage
	Püreeksia	Aeg-ajalt

Krooniline migreen

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissagedus
Närvüsteemi häired	Peavalu, migreen, sh migreeni ägenemine, näo parees	Sage
Silma kahjustused	Silmalau ptoos	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus, lööve	Sage
	Naha valulikkus	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Kaelavalu, müalgia, lihas-skeleti valu, lihasskeleti jäikus, lihasspasmid, lihaste pingulolek, lihasnõrkus	Sage
	Valu lõuas	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu süstekohas	Sage
Seedetrakti häired	Düsfaagia	Aeg-ajalt

Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määr oli nendes III faasi uuringutes BOTOX'i rühmas 3,8% ja platseeborühmas 1,2%.

PÕIEHÄIRED:

Hüperaktiivne põis

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon	Väga sage
	Bakteruuria	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Düsuuria	Väga sage
	Uriinipeetus, pollakisuuria, leukotsütuuria	Sage
Uuringud	Jääkuriini maht*	Sage

*Põie tühjendamise järgne suurenenud jääkuriini maht (PVR – post-void residual), mis ei vaja kateteriseerimist

Protseduuriga seotud kõrvaltoimed, mis esinesid sageli, olid düsuuria ja hematuuria.

Tsüklilist kateteriseerimist alustati pärast ravi BOTOX'i 100 ühikuga 6,5% patsientidest ja platseeborühmas 0,4% patsientidest.

Platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes osalenud 1242 patsiendist 41,4% (n = 514) olid ≥ 65 aasta vanused ja 14,7% (n = 182) olid ≥ 75 aasta vanused. Pärast BOTOX'i süstimist ei täheldatud nendes uuringutes ≥ 65 aasta vanuste ja < 65 aasta vanuste patsientide vahel ohutusprofiili üldisi erinevusi, välja arvatud kuseteede infektsioon, mille korral oli esinemissagedus eakatel patsientidel nooremate patsientidega võrreldes suurem nii platseebo kui ka BOTOX'i rühmas.

Korduvannustamisel ei täheldatud üldises ohutusprofiilis muutusi.

Neurogeensest detruusori üliaktiivsusest tingitud uriinipidamatus täiskasvanutel

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon ^{a,b} , bakteriuuria ^b	Väga sage
Uuringud	Jääkuriini maht ^{**b}	Väga sage
Psühhiaatrilised häired	Insomnia ^a	Sage
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus ^a	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasnõrkus ^a , lihasspasm ^a	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Uriinipeetus ^{a,b}	Väga sage
	Hematuuria ^{*a,b} , düsuuria ^{*a,b} , põie divertiikul ^a	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^a , kõnnakuhäire ^a	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Autonoomne düsrefleksia ^{*a} , kukkumine ^a	Sage

**Protseduuriga seotud kõrvaltoimed*

*** Kõrgeenenud PVR, mis ei vaja kateteriseerimist*

^a Kõrvaltoime, mis esines kliinilise uuringu teises ja kolmandas faasis

^b Kõrvaltoime, mis esines müügiloa saamise järgsel BOTOX 100U uuringus hulgiskleroosiga patsientidel, keda enne ravi ei kateteriseeritud

Kliinilistes uuringutes teatati kuseteede infektsioonist 49,2%-l patsientidest, keda raviti BOTOX'i 200 ühikuga ja 35,7%-l patsientidest, keda raviti platseeboga (53% hulgiskleroosiga patsientidest raviti 200 ühikuga ja 29,3% platseeboga; 45,4% seljaaju vigastusega patsientidest raviti 200 ühikuga ja 41,7% platseeboga). Uriinipeetusest teatati 17,2%-l patsientidest, keda raviti BOTOX'i 200 ühikuga ja 2,9%-l patsientidest, keda raviti platseeboga (28,8% hulgiskleroosiga patsientidest raviti 200 ühikuga ja 4,5% platseeboga; 5,4% seljaaju vigastusega patsientidest raviti 200 ühikuga ja 1,4% platseeboga).

Korduvannustamisel ei täheldatud muutusi kõrvaltoimete tüübis.

Hulgiskleroosi ägenemise aastapõhises määras (st hulgiskleroosi ägenemisuhtude arv patsiendiaasta kohta) ei täheldatud erinevusi (BOTOX = 0,23, platseebo = 0,20) hulgiskleroosiga patsientidel pöordelise tähtsusega uuringus, samuti müügiloa saamise järgsel BOTOX 100 ühikuga uuringul hulgiskleroosiga patsientidel, keda enne ravi ei kateteriseeritud (BOTOX=0, platseebo =0,07).

Pöordelise tähtsusega uuringutes patsientidel, kes ei vajanud enne ravi algvisiidil kateteriseerimist, alustati kateetri kasutamist pärast ravi BOTOX'i 200 ühikuga 38,9% korral võrreldes 17,3%-ga platseeborühmas.

Müügiloa saamise järgsel BOTOX 100 ühiku uuringul hulgiskleroosiga patsientidel, keda enne ravi algust ei kateteriseeritud, alustati kateetri kasutamist 15,2% patsientidel pärast ravi BOTOX 100 ühikuga võrreldes 2,6% platseeborühmas (vt lõik 5.1).

Neurogeenne detruusori üliaktiivsus lastel

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Bakteriuuria	Väga sage
	Kuseteede infektsioon, leukotsütuuria	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Hematuuria, <u>kusepõie valu*</u>	Sage

**Protseduuriga seotud kõrvaltoime*

Korduval annustamisel ei täheldatud erinevusi kõrvaltoimete tüübis.

NAHA JA NAHAGA SEOTUD STRUKTUURIDE HÄIRED:

Primaarne aksillaarne hüperhidroos

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	Peavalu, paresteesia	Sage
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Sage
Seedetrakti häired	Iiveldus	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Hüperhidroos (mitteaksillaarne higistamine), ebatavaline nahalõhn, sügelus, nahaalune mügar, alopeetsia	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Valu jäsemetes	Sage
	Lihasnõrkus, müalgia, artropaatia	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu süstekohas	Väga sage
	Valu, süstekoha turse, süstekoha hemorraagia, süstekoha ülitundlikkus, süstekoha ärritus, asteenia, süstekoha reaktsioonid	Sage

Primaarse aksillaarse hüperhidroosi ravimisel teatati 4,5%-l patsientidest ühe kuu jooksul pärast süstimist mitteaksillaarse higistamise suurenemisest, mis ei olnud seotud ravi vajanud anatoomiliste kohtadega. Selle taandumist täheldati ligikaudu 30%-l patsientidest nelja kuu jooksul.

Aeg-ajalt (0,7%) teatati ka käte nõrkusest, mis oli kerge, mööduv ega vajanud ravi ning möödus ilma tagajärgedeta. See kõrvaltoime võib olla seotud ravi, süstimistehnika või mõlemaga. Kui avaldub lihasnõrkus, mis on aeg-ajalt teatatud kõrvaltoime, võib kaaluda neuroloogilise uuringu vajalikkust. Lisaks on soovitatav enne järgmist süstimist hinnata uuesti süstimistehnikat, et tagatud oleks süstide nõuetekohane intradermaalne asukoht.

BOTOX'i (50 ühikut aksillaarse piirkonna kohta) kontrollita ohutusuuringus, mis viidi läbi 12...17aastaste lastega (N = 144), oli rohkem kui ühel patsiendil (kokku kahel patsiendil) kõrvaltoimeteks valu süstekohas ja hüperhidroos (mitteaksillaarne higistamine).

Lisateave

Alljärgnev loetelu sisaldab turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimeid või muid näidustusest sõltumatu meditsiiniliselt olulisi kõrvaltoimeid, millest kõiki ei ole nimetatud lõigus 4.4 ja lõigus 4.8.

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin
Immuunsüsteemi häired	Anafülaksia, angioödeem, seerumtõbi, urtikaaria
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia
Närvisüsteemi häired	Brahhiaalne pleksopaatia, düsfoonia, düsartria, näo parees, hüpesteesia, lihasnõrkus, müasteenia, perifeerne neuropaatia, paresteesia, radikulopaatia, krambid, minestus, näo paralüüs
Silma kahjustused	Suletudnurga glaukoom (blefarospasmi ravi korral), strabism, hägune nägemine, nägemishäired, silmade kuivus (seotud periokulaarsete süstidega), silmalau turse
Kõrva ja labürindi kahjustused	Hüpakuusia, tinnitus, vertiigo
Südame häired	Arütmia, südamelihaseinfarkt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aspiratsioonipneumoonia (mõned surmaga lõppevad), düspnoe, hingamisdepressioon, hingamispuudulikkus
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, suukuivus, düsfaagia, iiveldus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia, psoriasiformne dermatiit, multiformne erüteem, hüperhidroos, madaroos, sügelus, lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihastroofia, müalgia, lokaliseeritud lihaste tõmblused/tahtmatud lihaste kokkutõmbed
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Denervatsiooni atroofia, haiglane enesetunne, pürektsia

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

BOTOX'i üleannustamine on suhteline mõiste ning sõltub annusest, süstekohast ja aluskoe omadustest. BOTOX'i juhuslikust süstimisest tingitud süsteemse toksilisuse juhte ei ole täheldatud. Ülemääraste annustega võib kaasned a lokaalne või kaugeleulatav, generaliseerunud ja sügav neuromuskulaarne paralüüs.

BOTOX'i allaneelamise juhtudest ei ole teatatud.

Üleannustamise nähud ja sümptomid ei avaldu kohe pärast süstimist. Juhusliku süstimise või allaneelamise korral või üleannustamise kahtluse korral tuleb patsienti mitu nädalat jälgida, juhul kui ilmnevad paikse või süstekohast kaugemal avalduva lihaskõhise progresseeruvad nähud ja sümptomid, muu hulgas ptoos, diploopia, düsfaagia, düsartria, üldine nõrkus või hingamispuudulikkus. Nende patsientide puhul tuleb kaaluda täiendavat meditsiinilist hindamist ja alustada viivitamatult asjakohast ravi, mis võib hõlmata ka haiglaravile paigutamist.

Kui suu-, neelu- ja söögitorulihased on kaasatud, võib tekkida aspiratsioon, millega võib kaasned a aspiratsioonipneumoonia teke. Kui tekib hingamisteede lihaste halvatus või piisav lõtvumine, on intubatsioon ja hingamise abivahendid vajalikud, kuni toimub paranemine, ning lisaks teistele üldistele toetavatele meetmetele võib vajalik olla trahheostoomia ja pikaajaline mehaaniline ventilatsioon.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised perifeerse toimega müorelaksandid, ATC-kood: M03AX01

Toimemehhanism

A-tüüpi *botulinum* toksiin blokeerib perifeerset atsetüülkoliini vabanemist presünaptilistes kolinergetes närvilõpmetes, lõhustades valku SNAP-25, millel on oluline osa närvilõpmetel paiknevatest vesiikulitest atsetüülkoliini eduka dokkimise ja vabanemise protsessis.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast süstimist toimub esialgne kiire tugeva afiinsusega toksiini sidumine spetsiifiliste rakupinna retseptoritega. Sellele järgneb toksiini ülekande plasmamembraani retseptor-vahendatud endotsütoosi teel. Lõpuks vabaneb toksiin tsütosoolist. Viimase protsessiga kaasneb progressiivne atsetüülkoliini vabanemise pärssumine, kliinilised tunnused avalduvad 2...3 päeva jooksul ja maksimaalset toimet

saab täheldada 5...6 nädala jooksul pärast süstimist. Kliinilised tõendid näitavad, et BOTOX vähendab valu ja neurogeenset põletikku ning tõstab naha kuumavalu läve kapsaitsiini poolt indutseeritud kolmiknärvilise tundlikkuse mudelil.

Pärast lihasesisest süstimist toimub taastumine tavaliselt 12 nädala jooksul, kui närvilõpped taastuvad ja taasühinevad lihaskiudude otstega. Pärast intradermaalset süstimist, mille sihtmärgiks olid ekriinsed higinäärmed, püsis toime patsientidel, keda raviti 50 ühikuga aksillaarse piirkonna kohta, keskmiselt 7,5 kuud pärast esimest süsti. 27,5%-l patsientidest oli toime kestus 1 aasta või rohkem. Higinäärmeid innerveerivate sümpaatiliste närvilõpmete taastumist pärast BOTOX'i intradermaalset süstimist ei ole uuritud.

Pärast detruusorisest süsti mõjutab BOTOX atsetüülkoliini vabanemise inhibeerimisega detruusori aktiivsuse eferentseid närviteid. Lisaks võib BOTOX inhibeerida aferentseid neurotransmittereid ja sensoorseid närviteid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

NEUROLOOGILISED HÄIRED

Ülajäsemete fokaalne spastilisus lastel

BOTOX'i efektiivsust ja ohutust ülajäsemete spastilisuse ravis 2-aastastel ja vanematel lastel hinnati randomiseeritud, mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud uuringus. Uuringus osales 234 last (77 BOTOX 6 ühikut/kg, 78 BOTOX 3 ühikut/kg ja 79 platseebo), kellel esines tserebraalparalüüsiga seotud ülajäsemete spastilisus (87%) või insult (13%) ja modifitseeritud Ashworthi skaala (MAS) küünarliigese või randme skoori algväärtus vähemalt 2. Kogu annus, 3 ühikut/kg (maksimaalselt 100 ühikut) või 6 ühikut/kg (maksimaalselt 200 ühikut) või platseebo, süstiti intramuskulaarselt ja jagati küünarnuki või randme- ja sõrmelihaste vahel. Kõik patsiendid said standardiseeritud tegevusteraapiat. Nõutav oli lihaste lokaliseerimine süsteks selliste meetoditega, nagu nõela elektromüograafiline juhtimine, närvide stimulatsioon või ultraheli. Esmase tulemusnäitaja oli põhilihasrühma (küünarnuki või randme) MAS-skoori muutuse keskmine väärtus algtasemest 4. ja 6. nädalal ning peamine sekundaarne tulemusnäitaja oli uurijapoolse keskmise kliinilise üldmulje skoor (*Clinical Global Impression of Overall Change by Physician, CGI*) 4. ja 6. nädalal. Aktiivsete ja passiivsete eesmärkide saavutamiseks mõeldud arsti eesmärgi saavutamise skaalal (*Goal Attainment Scale, GAS*) hinnati sekundaarset tulemusnäitajat 8. ja 12. nädalal. Patsiente jälgiti 12 nädalat.

Kui alajäset raviti kombinatsioonis ülajäsemega, said sobivad patsiendid osaleda avatud jätku-uuringus, kus nad said kuni viis ravikuuri annustes kuni 10 ühikut/kg (maksimaalselt 340 ühikut).

Patsientidel, keda raviti esmase tulemusnäitaja saavutamiseks BOTOX'i 3 ja 6 ühikuga/kg, näidati statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga kõikidel ajahetkedel kuni 12. nädalani. Modifitseeritud Ashworthi skaala paranemine oli sarnane mõlemas BOTOX'i ravigrupis. Kuid MAS-is ei olnud ühelgi hetkel erinevus platseebost ≥ 1 punkti. Vt tabelit allpool. Ravivastuse analüüsi raviefekt oli ligikaudu 10...20%.

Esmased ja teised efektiivsuse tulemusnäitajad

	BOTOX 3 ühikut/kg (N=78)	BOTOX 6 ühikut/kg (N=77)	Platseebo (N=79)
Peamiste lihaste (küünarnukk või ranne) MAS keskmine muutus algtasemest^a			
4. ja 6. nädala keskmine	-1,92*	-1,87*	-1,21
Keskmine CGI skoor^b			
4. ja 6. nädala keskmine	1,88	1,87	1,66
Keskmine GAS skoor^c			
8. nädala passiivne eesmärk	0,23	0,30	0,06
12. nädala passiivne eesmärk	0,31	0,71*	0,11
8. nädala aktiivne eesmärk	0,12	0,11	0,21
12. nädala aktiivne eesmärk	0,26	0,49	0,52
FPS skoori keskmine muutus algtasemest^d	N=11	N=11	N=18
4. nädal	-4,91	-3,17	-3,55
6. nädal	-3,12	-2,53	-3,27

* Statistiliselt oluline erinevus platseebost ($p < 0,05$).

^a MAS on 6-punktiline skaala (0 [lihastoonus ei suurene], 1, 1+, 2, 3, ja 4 [jäse on sirutamisel või painutamisel rigiidne]), mis mõõdab jõudu, mis on vajalik jäseme liigutamiseks ümber liigese, kusjuures skoori vähenemine tähistab spastilisuse paranemist.

^b uurijapoolse keskmise kliinilise üldmulje skoor (CGI) hindas ravivastust, selles mõistes, kuidas patsient hindas oma eluga toimetulekut 9-punktilisel skaalal (-4=väga märkimisväärne halvenemine kuni +4=väga märkimisväärne paranemine).

^c arsti eesmärgi saavutamise skaala (GAS) on 6-punktiline skaala (-3 [halvem kui alguses], -2 [võrdne algusega], -1 [eeldatust vähem], 0 [oodatud eesmärk], +1 [mõnevõrra rohkem, kui oodatud], +2 [palju parem kui oodatud]).

^d Valu hinnati osalejatel, kes olid 4-aastased ja vanemad ning kelle valu skoor oli algul > 0 , kasutades nägude valuskaalat (*Faces Pain Scale*, FPS: 0 = pole valu kuni 10 = väga palju valu).

Alajäsemete fokaalne spastilisus lastel

BOTOX'i efektiivsust ja ohutust alajäsemete spastilisuse ravis 2-aastastel ja vanematel lastel hinnati randomiseeritud, mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud uuringus. Uuringus osales 384 last (128 BOTOX 8 ühikut/kg, 126 BOTOX 4 ühikut/kg ja 128 platseebo), kellel esines tserebraalparalüüsiga seotud alajäsemete spastilisus ja hüppeliigese skoor vähemalt 2. Kogu annus, 4 ühikut/kg (maksimaalselt 150 ühikut) või 8 ühikut/kg (maksimaalselt 300 ühikut) või platseebo, süstiti intramuskulaarselt ja jagati kaksiksääremarjalihase, lestsääremarjalihase ja tagumise sääreluulihase vahel. Kõik patsiendid said standardiseeritud füsioteraapiat. Nõutav oli lihaste lokaliseerimine süsteks selliste meetoditega, nagu nõela elektromüograafiline juhtimine, närvide stimulatsioon või ultraheli. Esmane tulemusnäitaja oli hüppeliigese MAS-skoori muutuse keskmine väärtus algtasemest 4. ja 6. nädalal ning peamine sekundaarne tulemusnäitaja oli uurijapoolse keskmise kliinilise üldmulje skoor (CGI) 4. ja 6. nädalal. Aktiivsete ja passiivsete eesmärkide saavutamiseks mõeldud arsti eesmärgi saavutamise skaalal (GAS) hinnati sekundaarset tulemusnäitajat 8. ja 12. nädalal. Patsientide alamrühmas hinnati kõnnakut 8. ja 12. nädalal *Edinburgh Visual Gait* (EVG) skaalaga. Patsiente jälgiti 12 nädalat.

Kui raviti rohkem kui ühte jäset, said sobivad patsiendid osaleda jätku-uuringus, kus nad said kuni viis ravikuuri annustes kuni 10 ühikut/kg (maksimaalselt 340 ühikut).

Patsientidel, keda raviti esmase tulemusnäitaja saavutamiseks BOTOX'i 4 ja 8 ühikuga/kg, näidati statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga enamusel ajahetkedel kuni 12. nädalani. Modifitseeritud Ashworthi skaala paranemine oli sarnane mõlemas BOTOX'i ravigrupis. Kuid MAS-is ei olnud ühelgi hetkel erinevus platseebost ≥ 1 punkti. Vt tabelit allpool. Ravivastuse analüüsi raviefekt oli kõikidel ajahetkedel vähem kui 15%.

Esmased ja teised efektiivsuse tulemusnäitajad

	BOTOX 4 ühikut/kg (N=125)	BOTOX 8 ühikut/kg (N=127)	Platseebo (N=129)
Plantaarfleksori MAS keskmine muutus algtasemest^a			
4. ja 6. nädala keskmine	-1,01*	-1,06*	-0,80
Keskmine CGI skoor^b			
4. ja 6. nädala keskmine	1,49	1,65*	1,36
Keskmine GAS skoor^c			
8. nädala passiivne eesmärk	0,18*	0,19*	-0,26
12. nädala passiivne eesmärk	0,27	0,40*	0,00
8. nädala aktiivne eesmärk	-0,03*	0,10*	-0,31
12. nädala aktiivne eesmärk	0,09	0,37*	-0,12
EVG skoori keskmine muutus algtasemest			
8. nädal	-2,11	-3,12*	-0,86
12. nädal	-2,07	-2,57	-1,68

* Statistiliselt oluline erinevus platseebost ($p < 0,05$).

^a MAS on 6-punktiline skaala (0 [lihastoonus ei suurene], 1, 1+, 2, 3, ja 4 [jäse on sirutamisel või painutamisel rigiidne]), mis mõeldab jõudu, mis on vajalik jäseme liigutamiseks ümber liigese, kusjuures skoori vähenemine tähistab spastilisuse paranemist.

^b uurijapoolse keskmise kliinilise üldmulje skoor (CGI) hindas ravivastust, selles mõistes, kuidas patsient hindas oma eluga toimetulekut 9-punktilisel skaalal (-4=väga märkimisväärne halvenemine kuni +4=väga märkimisväärne paranemine).

^c arsti eesmärgi saavutamise skaala (GAS) on 6-punktiline skaala (-3 [halvem kui alguses], -2 [võrdne algusega], -1 [eeldatust vähem], 0 [oodatud eesmärk], +1 [mõnevõrra rohkem, kui oodatud], +2 [palju parem kui oodatud]).

Laste alajäsemete spastilisusega patsientidega läbi viidud ühe 3. faasi uuringu ja avatud pikendatud uuringu proovide analüüsist saadud tulemused näitasid, et neutraliseerivad antikehad tekkisid kahel patsiendil 264-st (0,8%), keda raviti BOTOX'iga kuni 5 ravikuuri jooksul. Mõlemal patsiendil jätkus kliiniline kasu pärast järgnevaid ravikuure BOTOX'iga.

Insuldiga seotud fokaalne alajäseme spastilisus

BOTOX'i efektiivsust ja ohutust alajäsemete spastilisuse ravis hinnati randomiseeritud, mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud uuringus, kus osales 468 insuldijärgset patsienti (BOTOX 233 ja platseebo 235), kellel esines hüppeliigese spastilisus (modifitseeritud Ashworthi skaala (MAS) hüppeliigese skoor oli vähemalt 3) ja kellel oli insuldist möödunud vähemalt 3 kuud. 300 kuni 400 ühikut BOTOX'it või platseebot tuli süstida intramuskulaarselt järgmistesse uuritavatesse lihastesse: kaksiksääremarjalihas, lestsääremarjalihas ja tagumine sääreluulihas ning valikuliselt võis süstida järgmistesse lihastesse: pikk suurvarbapainutajalihas, pikk varvastepainutajalihas, lühike varvastepainutajalihas, suurevarbasirutajalihas ja reie sirglihas. Esmase tulemusnäitaja oli MAS hüppeliigese skoori keskmine muutus algtasemest 4. ja 6. nädalal ja peamine teisene tulemusnäitaja oli keskmine kliiniline üldmulje ravivastusele (CGI – *Clinical Global Impression*) 4. ja 6. nädalal. Statistiliselt ja kliiniliselt olulised erinevused BOTOX'i ja platseebo rühmade vahel on näidatud MAS esmaste efektiivsuse näitajate ja CGI peamiste teiseste näitajate põhjal, mis on välja toodud alljärgnevas tabelis. Esmase tulemusnäitaja MAS hüppeliigese skoori keskmist muutust algtasemest 4. ja 6. nädalal ei täheldatud üle 65-aastastel ja vanematel BOTOX'i grupis võrreldes platseebo rühmadega tõenäoliselt vähese patsientide arvu tõttu.

Esmased ja peamised teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad

	BOTOX 300 kuni 400 ühikut (ravi- kavatuslik (ITT)) (N=233)	Platseebo (N=235)
Hüppeliigese plantaarfleksi MAS keskmine muutus algtasemest		
Nädalate 4 ja 6 keskmine	-0,8*	-0,6
Uurijapoolne keskmine kliinilise üldmulje skoor		
Nädalate 4 ja 6 keskmine	0,9*	0,7
Varvastepainutajalihase MAS keskmine muutus		
Pikk suurvarbapainutajalihas: nädalate 4 ja 6 keskmise	-1,02*	-0,6
Pikk varvastepainutajalihas: nädalate 4 ja 6 keskmise	-0,88	- 0,77
Hüppeliigese plantaarfleksi MAS keskmine muutus algtasemest	≥65-aastased N=60	≥65-aastased N=64
Nädalate 4 ja 6 keskmine	-0,7	-0,7

*Oluliselt erinev platseebost (p<0,05)

Hüppeliigese piirkonda mõjutava insuldijärgse alajäseme spastilisusega täiskasvanud patsientidega tehti veel üks kahepoolse pimemenetlusega, platseebokontrolliga, randomiseeritud, mitmekeskuseline III faasi kliiniline uuring. Kokku randomiseeriti 120 patsienti BOTOX'i (n = 58) (koguannus 300 ühikut) või platseebo (n = 62) rühma. Uuringus osalesid üksnes jaapanlastest patsiendid, kelle modifitseeritud Ashworthi skaala skoor oli ≥ 3 ja kellel oli insuldist möödunud keskmiselt 6,5 aastat.

Esmase tulemusnäitaja puhul täheldati platseeboga võrreldes märkimisväärset paranemist modifitseeritud Ashworthi skaala pahkluu skoori üldmuutuses algtasemest kuni 12. nädalani, mille arvutamiseks kasutati kõvera aluse pindala (AUC – *area under the curve*) põhist lähenemist. Lisaks täheldati 4. 6. ja 8. nädalal toimunud konkreetsetel ravijärgsetel visiitidel platseeboga võrreldes märkimisväärset paranemist modifitseeritud Ashworthi skaala pahkluu skoori üldmuutuses algtasemest. Nendel visiitidel oli ka ravivastusega patsientide (patsientid, kelle skoor paranes vähemalt ühe punkti võrra) osakaal platseeboga ravitud patsientidega võrreldes märkimisväärselt suurem.

Ravi BOTOX'iga seostus platseeboga võrreldes ka märkimisväärse paranemisega uurijapoolse funktsionaalse võimetuse kliinilise üldmulje (CGI – *clinical global impression*) alusel, mis kujutas endast teisest tulemusnäitajat (ilma kordsuskohanduseta). Funktsiooni kliiniliselt olulist paranemist ei avaldunud arsti hindamiskaala (PRS – *Physician's Rating Scale*) tulemuste ja kõndimiskiiruse põhjal.

Allpool on toodud selle III faasi uuringu tulemused.

Esmased ja peamised teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad

	BOTOX (N = 58)	Platseebo (N = 62)	p-väärtus
Keskmine AUC MAS skooris			
AUC (0. päevast kuni 12. nädalani)	-8,5	-5,1	0,006
MAS skoori keskmine muutus algtasemest			
Algtase	3,28	3,24	
1. nädal	-0,61	-0,52	0,222
4. nädal	-0,88	-0,43	< 0,001
6. nädal	-0,91	-0,47	< 0,001

8. nädal	-0,82	-0,43	< 0,001
12. nädal	-0,56	-0,40	0,240
Ravivastusega patsientide osakaal*			
1. nädal	52,6%	38,7%	0,128
4. nädal	67,9%	30,6%	< 0,001
6. nädal	68,4%	36,1%	< 0,001
8. nädal	66,7%	32,8%	< 0,001
12. nädal	44,4%	34,4%	0,272

*Patsiendid, kelle MAS skoor paranes algtasemega võrreldes vähemalt ühe punkti võrra

Kordusravil täheldati püsivat ravivastust.

Krooniline migreen

BOTOX blokeerib valu tekkega seotud neurotransmitterite vabanemist. BOTOX'i toimemehhanism kroonilise migreeni sümptomite leevendamisel ei ole täielikult tõestatud. Prekliinilised ja kliinilised farmakodünaamilised uuringud viitavad sellele, et BOTOX pärsib perifeerset sensibiliseerimist, pärssides seega potentsiaalselt ka tsentraalset sensibiliseerimist.

Peamised tulemused saadi efektiivsuse koondanalüüsist pärast BOTOX'i kahte ravikuuri, mida manustati kahes III faasi kliinilises uuringus 12-nädalase intervalliga kroonilise migreeniga patsientidele, kellel oli 28-päevasel algtaseme perioodil vähemalt 4 episoodi ja ≥ 15 päeval peavalu (vähemalt 4 tunnise kestusega pidev peavalu), millest vähemalt 50% peavaluga päevadest oli tegu migreeniga / arvatavasti migreeniga. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis.

Keskmine muutus algtasemest 24. nädalal	BOTOX N = 688	Platseebo N = 696	p-väärtus
Peavaluga päevade esinemissagedus	-8,4	-6,6	p<0,001
Mõõduka/tugeva peavaluga päevade esinemissagedus	-7,7	-5,8	p<0,001
Migreeniga / arvatavasti migreeniga päevade esinemissagedus	-8,2	-6,2	p<0,001
Nende patsientide osakaal (%), kelle peavaluga päevade hulk vähenes 50% võrra	47%	35%	p<0,001
Peavalu kumulatiivne kogukestus tundides peavaluga päevadel	-120	-80	p<0,001
Peavalu episoodide esinemissagedus	-5,2	-4,9	p = 0,009
Peavalu mõju testi (HIT-6 – <i>Headache Impact Test 6</i>) koguskoorid	-4,8	-2,4	p<0,001

Kuigi uuringute võimsus ei võimaldanud kajastada alarühmade erinevusi, näis ravitoime uuringu kogupopulatsiooniga võrreldes olevat väiksem meespatsientide (N = 188) ja mittekaaslaste (N = 137) alarühmas.

PÕIEHÄIRED

Hüperaktiivne põis

Patsientidega, kes kannatasid üliaktiivse põie ning uriinipidamatuse sümptomite, põie tühjenemise tungi ja urineerimise sagenemise all, tehti kaks kahepoolse pimemenetlusega, platseeboga kontrollitud, randomiseeritud, mitmekeskuselise, 24-nädalase III faasi kliinilise uuringu. Kokku kaasati 1105 patsienti, kelle sümptomeid ei leevendanud piisavalt vähemalt üks antikolinergiline ravim (ebapiisav ravivastus või talumatud kõrvaltoimed). Patsiendid randomiseeriti saama 100 ühikut BOTOX'it (n = 557) või platseebot (n = 548).

Mõlemas uuringus täheldati esmase hindamise ajal 12. nädalal BOTOX'i (100 ühikut) korral platseeboga võrreldes olulist uriinipidamatuse episoodide ööpäevase sageduse paranemist võrreldes algtasemega (algtase oli BOTOX'i ja platseebo rühmas vastavalt 5,49 ja 5,39) ning hinnati ka uriinipidamatusega patsientide protsentuaalset osakaalu. Ravi kasulikkuse skaala (*Treatment Benefit Scale*) kasutamisel oli mõlemas uuringus positiivset ravivastust kinnitavate patsientide (nende seisund oli „oluliselt paranenud” või „paranenud”) osakaal BOTOX'i rühmas platseeborühmaga võrreldes oluliselt suurem. Olulist paranemist platseeboga võrreldes täheldati ka urineerimise igapäevases sageduses, kiireloomulises vajaduses ja öistes episoodides. Põie tühjendamise maht urineerimiskorra kohta oli samuti oluliselt suurem. Üliaktiivse põie kõikide sümptomite olulist paranemist täheldati alates 2. nädalast.

Ravi BOTOX'iga seostati platseeboga võrreldes tervisega seotud elukvaliteedi olulise paranemisega, mida mõõdeti uriinipidamatusega seotud elukvaliteedi küsimustikuga (I-QOL – *Incontinence Quality of Life*) (muu hulgas vältimine ja käitumise piiramine, psühhosotsiaalne mõju ja sotsiaalne piinlikkus) ning Kingi tervise küsimustikuga (KHQ – *King's Health Questionnaire*) (muu hulgas uriinipidamatuse mõju, rollipiirangud, sotsiaalsed piirangud, füüsilised piirangud, isiklikud suhted, emotsioonid, uni/energia ja raskusaste/toimetulekumeetmed).
 ≥65 aasta vanuste ja <65 aasta vanuste patsientide võrdlemisel ei täheldatud üldist efektiivsuse erinevust pärast ravi BOTOX'iga.

Allpool on toodud pöördelise tähtsusega uuringute koondtulemused.

Esmased ja teised efektiivsuse tulemusnäitajad algtasemel ning muutus algtasemest pöördelise tähtsusega uuringute koondtulemuste alusel:

	BOTOX 100 ühikut (N = 557)	Platseebo (N = 548)	p-väärtus
Uriinipidamatuse episoodide ööpäevane sagedus*			
Keskmine algtase	5,49	5,39	
Keskmine muutus 2. nädalal	-2,85	-1,21	< 0,001
Keskmine muutus 6. nädalal	-3,11	-1,22	< 0,001
Keskmine muutus 12. nädalal^a	-2,80	-0,95	< 0,001
Positiivse ravivastusega patsientide osakaal ravi kasulikkuse skaala kasutamisel (%)			
2. nädal	64,4	34,7	< 0,001
6. nädal	68,1	32,8	< 0,001
12. nädalal^a	61,8	28,0	< 0,001
Urineerimise episoodide ööpäevane sagedus			
Keskmine algtase	11,99	11,48	
Keskmine muutus 2. nädalal	-1,53	-0,78	< 0,001
Keskmine muutus 6. nädalal	-2,18	-0,97	< 0,001
Keskmine muutus 12. nädalal^b	-2,35	-0,87	< 0,001
Kiireloomulise urineerimisvajaduse episoodide ööpäevane sagedus			
Keskmine algtase	8,82	8,31	
Keskmine muutus 2. nädalal	-2,89	-1,35	< 0,001
Keskmine muutus 6. nädalal	-3,56	-1,40	< 0,001
Keskmine muutus 12. nädalal^b	-3,30	-1,23	< 0,001
Uriinipidamatusega seotud elukvaliteedi küsimustiku koguskoor			
Keskmine algtase	34,1	34,7	
Keskmine muutus 12. nädalal^{bc}	+22,5	+6,6	< 0,001

Kingi tervise küsimustik: rollipiirang			
Keskmine algfase	65,4	61,2	
Keskmine muutus 12. nädalal^{bc}	-25,4	-3,7	< 0,001
Kingi tervise küsimustik: sotsiaalne piirang			
Keskmine algfase	44,8	42,4	
Keskmine muutus 12. nädalal^{bc}	-16,8	-2,5	< 0,001

*Uriinipidamatuseta (inkontinentsuseta) patsientide osakaal 12. nädalal oli BOTOX'i rühmas 27,1% ja platseeborühmas 8,4%. Nende patsientide osakaalud, kes saavutasid uriinipidamatuses episoodide vähenemise algfasemega võrreldes 75% ja 50% võrra, olid BOTOX'i rühmas vastavalt 46% ja 60,5% ning platseeborühmas 17,7% ja 31%.

^a Ühised esmased tulemusnäitajad

^b Teisesed tulemusnäitajad

^c Varem kindlaks määratud minimaalselt oluline muutus algfasemest oli uriinipidamatuses seotud elukvaliteedi küsimustiku korral +10 punkti ja Kingi tervise küsimustiku puhul -5 punkti.

Keskmine ravivastuse kestus pärast ravi BOTOX'iga, mille aluseks oli patsiendi soov ravi korrata, oli 166 päeva (~ 24 nädalat). Keskmine ravivastuse kestus, põhinedes patsiendi ravikorduse soovist, patsientidel, kes jätkasid avatud märgistusega uuringut ja kes said ravi ainult BOTOX 100 ühikuga (N=438), oli 212 päeva (~30 nädalat).

Kuigi kahes III faasi kliinilises uuringus uuriti ainult piiratud arvu patsiente, kes olid <40 aasta vanused (n = 88, 8,0%), mittekaukaaslased (n = 101, 9,1%) ja mehed (n = 135, 12,2%), toetasid nende alarühmade andmed positiivset ravitoimet. Meestel täheldati naistega võrreldes suuremat kõrvaltoimete (uriinipeetus, jääkuriini maht ja pollakisuuria) esinemissagedust. Ühiste esmaste tulemusnäitajate tulemused meestel on toodud allpool.

Ühised esmased efektiivsuse tulemusnäitajad algfasemel ning muutus algfasemest meessoost patsientidel (pöördelise tähtsusega uuringute koondtulemused):

	BOTOX 100 ühikut (N = 61)	Platseebo(N = 74)	p-väärtus
Uriinipidamatuses episoodide ööpäevane sagedus			
Keskmine algfase	5,61	4,33	
Keskmine muutus 12. nädalal	-1,86	-1,23	0,612
Positiivse ravivastusega patsientide osakaal ravi kasulikkuse skaala kasutamisel (%)			
12. nädal	40,7	25,4	0,060

Kokku hinnati pikaajalises avatud jätku-uuringus 839 patsienti (n = 758 naised, n = 81 mehed). Kordusravi korral oli patsientide ravivastus kooskõlas kõigi efektiivsuse tulemusnäitajatega. 345 patsiendiga alarühmas (n = 316 naised, n = 29 mehed), kes olid jõudnud 3. ravitsükli 12. nädalani, vähenes 12. nädalal uriinipidamatuses ööpäevane sagedus pärast esimest, teist ja kolmandat ravikuuri 100 ühiku BOTOX'iga vastavalt keskmiselt -3,07, -3,49 ja -3,49 episoodi võrra. Ravi kasulikkuse skaalal positiivse ravivastusega patsientide osakaal oli vastavalt 63,6%, 76,9% ja 77,3%.

Pöördelise tähtsusega uuringutes ei olnud neutraliseerivaid antikehi tekkinud mitte ühelgi 615 patsiendist, kelle proove analüüsiti. Patsientidel, kelle proove analüüsiti 3 faasi ja avatud märgistusega uuringutes, tekkisid neutraliseerivad antikehad 954-st patsiendist 0-l (0,0%), kes said BOTOX 100 ühiku annuseid ning 260-st patsiendist 3-l (1,2%), kes seejärel said vähemalt ühe 150 ühikulise annuse. Üks neist kolmest patsiendist koges jätkuvat kliinilist kasu. Võrreldes kogu BOTOX'iga ravitud populatsiooniga, oli patsientidel, kellel tekkisid neutraliseerivad antikehad, üldiselt lühem ravivastuse kestus ja seega said ravi sagedamini (vt lõik 4.4)

Neurogeensest detruusori üliaktiivsusest tingitud uriinipidamatus täiskasvanutel

Pöördelise tähtsusega III faasi kliinilised uuringud

Neurogeensest detruusori üliaktiivsusest tingitud uriinipidamatuse all kannatavate patsientidega, kes tühjendasid põit spontaanselt või kasutasid kateetrit, tehti kaks kahepoolse pimemenetlusega, platseeboga kontrollitud, randomiseeritud, mitmekeskuseliste, III faasi kliinilist uuringut. Kokku kaasati 691 seljaaju vigastuse või hulgiskleroosiga patsienti, kelle sümptomeid ei leevendanud piisavalt vähemalt üks antikolinergiline ravim. Patsiendid randomiseeriti saama 200 ühikut BOTOX'it (n = 227), 300 ühikut BOTOX'it (n = 223) või platseebot (n = 241).

Mõlemas III faasi uuringus täheldati esmase efektiivsuse hindamise ajal 6. nädalal BOTOX'i (200 ühikut ja 300 ühikut) korral platseeboga võrreldes olulist paranemist esmase efektiivsuse näitaja ehk uriinipidamatuse episoodide nädalase sageduse muutuses algtasemest ning hinnati ka uriinipidamatusega patsientide protsentuaalset osakaalu. Täheldati urodünaamiliste parameetrite olulist paranemist, muu hulgas maksimaalse tsüstomeetrilise mahu suurenemist ja detruusori maksimaalse rõhu vähenemist detruusori esimese tahtmatu kontraktsiooni ajal. Platseeboga võrreldes täheldati olulist paranemist ka inkontinentsuspetsiifiliselt terviseiga seotud elukvaliteedi skoorides, mida mõõdeti uriinipidamatusega seotud elukvaliteedi küsimustikuga (muu hulgas vältimine ja käitumise piiramine, psühhosotsiaalne mõju ja sotsiaalne piinlikkus). BOTOX 300 ühikul ei olnud BOTOX 200 ühikuga võrreldes tõendatud lisaväärtust ning soodsamat ohutusprofiili täheldati BOTOX 200 ühiku korral.

Allpool on toodud pöördelise tähtsusega uuringute koondtulemused.

Esmased ja teisesed tulemusnäitajad algtasemel ning muutus algtasemest pöördelise tähtsusega uuringute koondtulemuste alusel:

	<u>BOTOX</u> <u>200 ühikut</u> <u>(N = 227)</u>	<u>Platseebo</u> <u>(N = 241)</u>	<u>p-väärtus</u>
Uriinipidamatuse nädalane sagedus*			
Keskmine algtase	32,4	31,5	
Keskmine muutus 2. nädalal	-17,7	-9,0	p<0,001
Keskmine muutus 6. nädalal^a	-21,3	-10,5	p<0,001
Keskmine muutus 12. nädalal	-20,6	-9,9	p<0,001
Maksimaalne tsüstomeetriline maht (ml)			
Keskmine algtase	250,2	253,5	
Keskmine muutus 6. nädalal^b	+153,6	+11,9	p<0,001
Maksimaalne detruusori rõhk detruusori esimese tahtmatu kontraktsiooni ajal (cmH₂O)			
Keskmine algtase	51,5	47,3	
Keskmine muutus 6. nädalal^b	-32,4	+1,1	p<0,001
Uriinipidamatusega seotud elukvaliteedi küsimustiku koguskoor^{c,d}			
Keskmine algtase	35,37	35,32	
Keskmine muutus 6. nädalal^b	+25,89	+11,15	p<0,001
Keskmine muutus 12. nädalal	+28,89	+8,86	p<0,001

*Uriinipidamatusega (inkontinentsusega) patsientide osakaal 6. nädalal oli BOTOX 200 ühiku rühmas 37% ja platseeborühmas 9%. Nende patsientide osakaalud, kes saavutasid uriinipidamatuse episoodide vähenemise algtasemega võrreldes vähemalt 75% võrra, olid vastavalt 63% ja 24%. Nende patsientide osakaal, kes saavutasid algtasemega võrreldes vähenemise vähemalt 50% võrra, oli vastavalt 76% ja 39%.

^a Esmase tulemusnäitaja

^b Teisesed tulemusnäitajad

^c Uriinipidamatuslega seotud elukvaliteedi küsimustiku koguskoor varieerub väärtusest 0 (maksimaalne probleem) väärtuseni 100 (probleem puudub).

^d Pöördelise tähtsusega uuringutes oli varem kindlaks määratud minimaalselt oluline erinevus (MID – minimally important difference) uriinipidamatuslega seotud elukvaliteedi küsimustiku koguskoori korral 8 punkti, mille aluseks oli neurogeense detruusori üliaktiivsusega patsientidel teatatud 4...11-punktilise minimaalselt olulise erinevuse prognoosid.

Kahes pöördelise tähtsusega uuringus oli keskmine ravivastuse kestus, mille aluseks oli patsiendi soov ravi korrata, 200 ühiku annuse rühmas 256...295 päeva (36...42 nädalat) ja platseeborühmas 92 päeva (13 nädalat). Keskmine ravivastuse kestus, põhinedes patsiendi ravikorduse soovist, oli patsientidel, kes jätkasid avatud märgistusega uuringut ja said ravi ainult BOTOX 200 ühikuga (N=174), 253 päeva (~36 nädalat).

Kordusravi korral oli patsientide ravivastus konsistentne kõigi efektiivsuse tulemusnäitajate puhul.

Pöördelise tähtsusega uuringutes ei olnud neutraliseerivaid antikehi tekkinud mitte ühelgi neurogeense detruusori üliaktiivsusega 475 patsiendist, kelle proove analüüsiti. Patsientidel, kelle proove analüüsiti ravimi arenguprogrammis (kaasa arvatud avatud märgistusega uuring), tekkisid neutraliseerivad antikehad 300-st patsiendist 3-l (1,0%), kes said ainult BOTOX 200 ühiku annuseid ning 258-st patsiendist 5-l (1,9%), kes said vähemalt ühe 300 ühikulise annuse. Neli neist kaheksast patsiendist koges jätkuvat kliinilist kasu. Võrreldes kogu BOTOX'iga ravitud populatsiooniga, oli patsientidel, kellel tekkisid neutraliseerivad antikehad, üldiselt lühem ravivastuse kestus ja seega said ravi sagedamini (vt lõik 4.4).

Müügiloo saamise järgne uuring

Platseebokontrolliga topeltpime müügiloo saamise järgne uuring viidi läbi hulgiskleroosiga patsientidel, kellel oli neutrogeensest detruusori hüperaktiivsusest tingitud kusepidamatus ning kes ei olnud saanud piisavat ravitoimet vähemalt ühe antikolinergilise ravimiga ja keda ei kateteriseeritud ravi alguses. Need patsiendid randomiseeriti saama kas 100 ühikut BOTOX'it (n=66) või platseebot (n=78).

Olulist paranemist võrreldes platseeboga esmases efektiivsuses alates ravi algusest uriinipidamatus episoodide päevases sageduses täheldati BOTOX'i (100 ühikut) puhul esmase efektiivsuse punktis 6. nädalal, kaasa arvatud kuivade patsientide protsent. Samuti täheldati olulist paranemist urodünaamilistes parameetrites ja uriinipidamatuslega seotud elukvaliteedi küsimustikus, kaasa arvatud vältiv käitumine, psühholoogiline mõju ja sotsiaalne piinlikkus.

Tulemused müügiloo saamise järgsest uuringust on esitatud allpool:

Esmased ja teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad algtasemel ning muutus algtasemest müügiloo saamise järgsel uuringul BOTOX 100 ühikuga hulgiskleroosiga patsientidel, keda ei kateteriseeritud ravi alguses:

	BOTOX 100 ühikut (N = 66)	Platseebo (N = 78)	p-väärtus
Uriinipidamatuse episoodide ööpäevane sagedus*			
Keskmine algtase	4,2	4,3	
Keskmine muutus 2. nädalal	-2,9	-1,2	p< 0,001
Keskmine muutus 6. nädalal^a	-3,3	-1,1	p< 0,001
Keskmine muutus 12. nädalal	-2,8	-1,1	p< 0,001
Maksimaalne tsüstomeetriline võimsus (mL)			
Keskmine algtase	246,4	245,7	
Keskmine muutus 6. nädalal^b	+127,2	-1,8	p< 0,001
Maksimaalne detruusori rõhk esimese tahtmatu detruusori kokkutõmbe ajal (cmH₂O)			
Keskmine algtase	35,9	36,1	
Keskmine muutus 6. nädalal^b	-19,6	+3,7	p=0,007
Uriinipidamatusega seotud elukvaliteedi skoor kokku^{c, d}			
Keskmine algtase	32,4	34,2	
Keskmine muutus 6. nädalal^b	+40,4	+9,9	p< 0,001
Keskmine muutus 12. nädalal	+38,8	+7,6	p< 0,001

**Kuivade patsientide (ilma uriinipidamatusest) protsent 6 nädala jooksul oli 53,0% (BOTOX 100 ühiku grupp) ja 10,3% (platseebo)*

^a *Esmase tulemusnäitaja*

^b *Teisesed tulemusnäitajad*

^c *Uriinipidamatusega seotud elukvaliteedi küsimustiku koguskoor varieerub väärtusest 0 (maksimaalne probleem) väärtuseni 100 (probleem puudub).*

^d *Eel-spetsifitseeritud minimaalne oluline erinevus (minimally important difference, MID) elukvaliteedi küsimustiku koguskooris oli 11 punkti, mis põhineb arvutuslikul MID 4...11 punktil, mida teatati neurogeense detruusori üliaktiivsusega patsientidel.*

Keskmine ravivastuse kestus selles uuringus, mis põhines patsientide kordusravi soovil, oli 362 päeva (~52 nädalat) BOTOX 100 ühikulise annuse grupile võrreldes 88 päevaga (~13 nädalat) platseebogrupile.

Neurogeenne detruusori üliaktiivsus lastel

Neuroloogilise haigusega seotud detruusori üliaktiivsusest tingitud uriinipidamatusega 5...17-aastastel patsientidel, kes kasutavad tsüklilist kateteriseerimist, on läbi viidud üks topeltpime paralleelrühmadega randomiseeritud mitmekeskuseline kliiniline uuring (191622-120). Kokku kaasati 113 patsienti (sealhulgas 99 spinaalse düsrafismiga, nagu *spina bifida*, 13 seljaaju vigastusega ning 1 transversaalse müeliidiga), kelle ravivastus vähemalt ühele antikolinergilisele ravimile oli ebapiisav või kes seda ravi ei talunud. Need patsiendid randomiseeriti saama kas 50 ühikut, 100 ühikut või 200 ühikut, ületamata 6 ühikut/kg kehakaalu kohta. Patsiendid, kellele 6 ühikut/kg annusepiiri tõttu manustati väiksem annus kui randomiseerimisel ette nähtud, viidi analüüsi jaoks üle lähimasse annuserühma; N = 38, N = 45 ja N = 30, vastavalt BOTOX 50 ühiku, BOTOX 100 ühiku ja BOTOX 200 ühiku rühmades. Enne ravi manustamist tehti patsientidele anesteesia lähtuvalt vanusest ja kohalikust tavapraktikast. Saja üheksale patsiendile (97,3%) tehti üldanesteesia või teadvusel sedatsioon (nõutav < 12-aastaste patsientide puhul) ja 3 patsiendile (2,7%) tehti lokaalanesteesia (lubatud ainult ≥ 12-aastastele patsientidele).

Päevase uriinipidamatuse episoodide ööpäevane esinemissagedus, uriinikogus esimesel hommikul kateteriseerimisel ja maksimaalne detruusori rõhk kogumisfaasis (cmH₂O) algtasemel ning muutus algtasemest topeltpimedas paralleelrühmadega kliinilises uuringus

	BOTOX 200 ühikut (N=30)	BOTOX 100 ühikut (N=45)	BOTOX 50 ühikut (N=38)	p-väärtus*	p-väärtus*
				BOTOX 200 ühikut vs. 50 ühikut	BOTOX 100 ühikut vs. 50 ühikut
Päevase uriinipidamatuse episoodide ööpäevane esinemissagedus^a					
Keskmine algtase (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Keskmine muutus* 2. nädalal	-1,1	-1,0	-1,2		
Keskmine muutus* 6. nädalal** (95% CI)	-1,3 (-1,8; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	0,9123	0,9949
Keskmine muutus* 12. nädalal	-0,9	-1,4	-1,2		
Uriinikogus esimesel hommikul kateteriseerimisel (ml)^b					
Keskmine algtase (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Keskmine muutus* 2. nädalal	63,2	29,4	31,6		
Keskmine muutus* 6. nädalal** (95% CI)	87,5 (52,1; 122,8)	34,9 (7,9; 61,9)	21,9 (-7,2; 51,1)	0,0055	0,5117
Keskmine muutus* 12. nädalal	45,2	55,8	12,9		

Maksimaalne detruusori rõhk kogumisfaasis (cmH₂O)^b					
Keskmine algtase (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Keskmine muutus* 6. nädalal** (95% CI)	-27,3 (-36,4; -18,2)	-20,1 (-27,3; -12,8)	-12,9 (-20,4; -5,3)	0,0157	0,1737

CI = usaldusvahemik

*Vähimruutude (LS) keskmine muutus ja 95% CI ja p-väärtused põhinevad ANCOVA mudelil koos algtaseme väärtusega kaasmuutujana ning ravirühma, vanuse (< 12 aastat või ≥ 12 aastat), päevaste uriinipidamatusse episoodide algtaseme (≤ 6 või > 6) ning antikolinergilise ravi (jah/ei) tegurite algtasemetel.

** *Esmane ajahetk*

^a *Esmane tulemusnäitaja*

^b *Teisene tulemusnäitaja*

Selles uuringus oli ravivastuse kestuse (mis põhines patsiendi vajadusel korduvravi järele) mediaan 214,0 (31 nädalat), 169,0 (24 nädalat) ja 207 päeva (30 nädalat), vastavalt BOTOX 50 ühiku, BOTOX 100 ühiku ja BOTOX 200 ühiku rühmades.

Nende 99 lapse seas, kellel algtasemel oli negatiivne tulemus seonduvate antikehade või neutraliseerivate antikehade uuringus ning vähemalt üks hinnatav hilisem väärtus ühes randomiseeritud topeltpimedas uuringus ja ühes topeltpimedas jätku-uuringus, ei tekkinud ühelgi patsiendil neutraliseerivaid antikehasid pärast 50...200 ühiku BOTOX'i saamist.

NAHA JA NAHAGA SEOTUD STRUKTUURIDE HÄIRED

Primaarne aksillaarne hüperhidroos

Kahepoolse pimemenetlusega, mitmekeskuseline kliiniline uuring tehti patsientidega, kellel esines püsiv bilateraalne primaarne aksillaarne hüperhidroos, mille kriteeriumiks oli määratluse alusel vähemalt 50 mg spontaanset higi eritumine algtaseme gravimeetrilisel mõõtmisel kummastki aksillaarsest piirkonnast viie minuti jooksul toatemperatuuril ja puhkeolekus. 320 patsienti randomiseeriti saama 50 ühikut BOTOX'it (n = 242) või platseebot (n = 78). Määratluse kohaselt oli ravivastuseks vajalik aksillaarse higistamise vähenemine algtasemega võrreldes vähemalt 50% võrra. Esmase tulemusnäitaja korral oli 4. nädala süsti järel ravivastuse määr BOTOX'i rühmas 93,8% ja platseeborühmas 35,9% (p < 0,001). BOTOX'iga ravitud patsientide seas ravivastuse saavutanud patsientide osakaal oli endiselt platseeboga ravitud patsientidest märkimisväärselt kõrgem (p < 0,001) kõigil ravijärgsetel hindamise aegadel kuni 16 nädala vältel.

Avatud jätku-uuringusse kaasati 207 uuringusse sobivat patsienti, kes said kuni kolm ravikuuri BOTOX'it. 174 patsienti läbisid kaks uuringut, mis kestsid kokku 16 kuud (4-kuuline kahepoolse pimemenetlusega uuring ja 12-kuuline avatud jätku-uuring). Kliinilise ravivastuse esinemus 16. nädalal pärast esimest (n = 287), teist (n = 123) ja kolmandat (n = 30) ravikuuri oli vastavalt 85%, 86,2% ja 80%. Toime keskmine kestus oli ühe annusega uuringu ja avatud jätku-uuringu koondtulemuste põhjal pärast esimest ravikuuri 7,5 kuud, kuid 27,5% patsientidest oli toime kestus üks aasta või enam.

BOTOX'i kasutamise kohta 12...18-aastastel primaarse aksillaarse hüperhidroosiga lastel on kliiniliste uuringute kogemused piiratud. Ameerika Ühendriikides tehti raske primaarse aksillaarse hüperhidroosiga 12...17-aastaste lastega (n = 144) üks aastapikkune kontrollimata kordusannuse ohutusuuring. Osalejad olid peamiselt naissoost (86,1%) ja heledanahalised (82,6%). Osalejate raviannus oli 50 ühikut aksillaarse piirkonna kohta, patsiendi koguannus ravikuuri kohta oli 100

ühikut. Annuse määramise uuringuid ei ole siiski noorukitega tehtud, mistõttu ei saa annustamise soovitusi anda. BOTOX'i efektiivsust ja ohutust selles rühmas ei ole lõplikult tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Toimeaine üldised omadused

Rottidega tehtud jaotumise uuringud osutavad ¹²⁵I-botuliini neurotoksiini A-kompleksi süstimise järgsele aeglasele muskulaarsele difusioonile kaksiksääremarjalihases, millele järgneb kiire süsteemne metabolism ning eritumine uriiniga. Radiomärgistatud aine kogus lihases langes ligikaudu 10-tunnise poolestusaja jooksul. Süstekohas seondus radioaktiivsus suurte valgumolekulidega, plasmas aga väikeste molekulidega, mis viitab substraadi kiirele süsteemsele metabolismile. 24 annustamisjärgse tunni jooksul eritus uriiniga 60% radioaktiivsusest. Tõenäoliselt metaboliseerivad toksiini proteaasid ja tavaliste ainevahetusradade kaudu ringlevad molekulaarsed komponendid.

Klassikalisi toimeaine imendumise, jaotumise, biotransformatsiooni ning eritumise uuringuid ei ole selle preparaadi omaduste tõttu tehtud.

Omadused patsientidel

Arvatakse, et BOTOX'i terapeutiliste annustega kaasneb vähene süsteemne jaotumine. Kliinilised uuringud, kus kasutati ühe kiu elektromüograafilisi tehnikaid, on näidanud suurenenud elektrofüsioloogilist neuromuskulaarset aktiivsust süstekohast kaugel asuvates lihastes, millega ei kaasne kliinilisi nähte ega sümptomeid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktiooniuringud

Kui tiinetele hiirtele, rottidele ning küülikutele süstiti organogeneesi perioodil intramuskulaarselt BOTOX'it, oli arenguliste kõrvaltoimete mitteavaldumise tase (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) vastavalt 4, 1 ja 0,125 ühikut kilogrammi kohta. Suuremaid annuseid seostati loote kehakaalu vähenemisega ja/või aeglustunud luustumisega ning küülikutel esines aborte.

Fertiilsus ja reproduktioon

Reproduktiivsete kõrvaltoimete mitteavaldumise tase oli pärast BOTOX'i intramuskulaarset süstimist isastel rottidel 4 ühikut kilogrammi kohta ja emastel rottidel 8 ühikut kilogrammi kohta. Suuremad annused seostusid annusest sõltuva viljakuse vähenemisega. Viljastamise korral ei esinenud kõrvaltoimeid, mis oleksid mõjutanud ravi saanud isaste või emaste rottide sigitatud embrüode arvu või elujõulisust.

Muud uuringud

Lisaks reproduktiivtoksikoloogiale on BOTOX'iga tehtud järgmised prekliinilised ohutusuringud: akuutne toksilisus, korduvsüstimise toksilisus, lokaalne talutavus, mutageensus, antigeensus, sobivus inimese verega. Need uuringud ei viidanud ühelegi konkreetsele ohule inimestele kliiniliselt kasutatavate annuste juures.

Uuringus, kus rottide noorloomad said BOTOX'i intramuskulaarseid süste alates 21. sündimisjärgsest päevast igal teisel nädalal 3 kuu jooksul annustes 8, 16 või 24 ühikut/kg, olid muutused luu suuruses/geomeetrias seotud luutiheduse ja luumassi vähenemisega, mis tulenes jäseme kasutamise, lihaste kontraktsiooni puudumise ja kehakaalu iibe vähenemisest. Muutused olid väiksema testitud annuse korral vähem rasked ja kõikidel annustasemetel olid need pöörduvad. Noorloomadel on annus, mille korral kõrvaltoimeid veel ei täheldata (8 ühikut/kg), sarnane täiskasvanu maksimaalse annusega (400 ühikut) ja väiksem kui maksimaalne pediatriline annus (340 ühikut) kg kehakaalu kohta.

Pärast ühekordset detruusorisest BOTOX'i süsti annuses <50 ühikut kilogrammi kohta ei täheldatud rottidel süsteemset toksilisust. Tahtmatu süsti simuleerimiseks manustati ühekordne BOTOX'i annus (~ 7 ühikut kilogrammi kohta) ahvidele prostaatiliselt ureetrasse ja pärasoole proksimaalsesse ossa, seemnepõiekesse ja kusepõieesse või emakasse (~ 3 ühikut kilogrammi kohta) ning sellega ei

kaasnenud kliinilisi kõrvaltoimeid. 9-kuulises detruusorisese kordusannuse uuringus (4 süsti) täheldati ptoosi annuse 24 ühikut kilogrammi kohta juures ja suremust täheldati annuste ≥ 24 ühikut kilogrammi kohta juures. Kui loomadele annustati 24 ühikut kilogrammi kohta või rohkem, täheldati skeletilihases müofiibri degeneratsiooni/regeneratsiooni. Neid müopaatilisi muutusi peetakse süsteemse ekspositsiooni teisesteks tagajärgedeks. Lisaks täheldati müofiibri degeneratsiooni ühel loomal, kes sai annuse 12 ühikut kilogrammi kohta. Selle looma kahjustus oli raskusastmelt minimaalne ja seda ei peetud mis tahes kliinilise ilminguga seotuks. Seda, kas see oli seotud BOTOX'i raviga, ei olnud võimalik täielikult kindlaks teha. Annus 12 ühikut kilogrammi kohta vastab kolm korda suuremale BOTOX'i ekspositsioonile, kui annab soovitatav kliiniline annus 200 ühikut neurogeensest detruusori üliaktiivsusest tingitud uriinipidamatuse korral (arvestatud on 50 kg kaaluva inimesega).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Inimalbumiin
Naatriumkloriid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

Efektiivsuse uuringud on näidanud, et preparaati võib pärast manustamiskõlblikuks muutmist hoida kuni 5 päeva temperatuuril 2...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja-tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine (jne) on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C) või hoida sügavkülmas (temperatuuril -5°C kuni -20°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ühikut:

Nominaalse mahutavusega 5 ml värvitu I tüüpi klaasviaal, mis on varustatud klorobutüülkummist korgi ning võltsimiskindla alumiiniumist tihendiga.

Pakend sisaldab 1, 2, 3, 6 või 10 viaali.

100 ühikut:

Nominaalse mahutavusega 10 ml värvitu I tüüpi klaasviaal, mis on varustatud klorobutüülkummist korgi ning võltsimiskindla alumiiniumist tihendiga.

Pakend sisaldab 1, 2, 3, 6 või 10 viaali.

200 ühikut:

Nominaalse mahutavusega 10 ml värvitu I tüüpi klaasviaal, mis on varustatud klorobutüülkummist korgi ning võltsimiskindla alumiiniumist tihendiga.

Pakend sisaldab 1, 2, 3 või 6 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Soovitav on muuta viaali sisu manustamiskõlblikuks ja valmistada süstal ette kilepõhjaga paberrätikutel, et vältida mahaloksunud lahuse laialivalgumist. BOTOX'it tohib manustamiskõlblikuks muuta vaid steriilse säilitusaineteta normaalse füsioloogilise lahusega (0,9% naatriumkloriidi süstelahus). Süstlasse tuleb tõmmata vajalik kogus lahustit. Lahjendamisjuhised vt lõik 4.2.

Ühel süstimisprotseduuril BOTOX'i erinevate tugevustega viaalide kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida, et kindla arvu ühikute manustamiskõlblikuks muutmisel kasutatakse õiget lahusti kogust 0,1 ml kohta. Lahusti kogus on BOTOX 50 Allergani ühiku, BOTOX 100 Allergani ühiku ja BOTOX 200 Allergani ühiku korral erinev. Iga süstal tuleb vastavalt märgistada.

Kuna BOTOX denatureerub barboteerimisel või sarnasel tugeval loksutamisel, tuleb lahustit ettevaatlikult viaali süstida. Viaal tuleb ära visata, kui vaakum ei tõmba lahustit viaali. Manustamiskõlblikuks muudetud BOTOX on selge värvitu kuni kergelt kollane lahus, milles ei ole tahkeid osakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse selgust ning osakeste puudumist tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Kui ravim on viaalis manustamiskõlblikuks muudetud, võib BOTOX'it enne kasutamist hoida külmkapis (2...8°C) kuni 24 tundi. Sildile tuleb märkida manustamiskõlblikuks muutmise kuupäev ja kellaaeg. Kui ravimit lahjendatakse dertruusorisiseseks süstiks süstlas edasi, tuleb seda kohe kasutada. Preparaat on ette nähtud vaid ühekordseks kasutuseks ja kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Ohutuks hävitamiseks tuleb kasutamata jäänud viaalid vähese veega lahustada ning autoklaavida. Kasutatud viaalid, süstlad, lekked jne tuleb autoklaavida või siis BOTOX'i ülejäägid inaktiveerida, kasutades lahjendatud hüpokloriti lahust (0,5%) 5 minuti jooksul.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

50 ühikut: 644409
100 ühikut: 096295
200 ühikut: 743911

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.09.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.06.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2022