

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Botox 50 Allergan-enheter
Botox 100 Allergan-enheter
Botox 200 Allergan-enheter

pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

botulinumtoxin * typ A, 50 Allergan-enheter/injektionsflaska.
botulinumtoxin * typ A, 100 Allergan-enheter/injektionsflaska.
botulinumtoxin * typ A, 200 Allergan-enheter/injektionsflaska.

* från *Clostridium botulinum*

Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

Botox är en fin vit fällning som kan vara svår att se på botten av en injektionsflaska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Neurologiska störningar:

Botox är indicerat för symtomatisk behandling av:

- **Fokal spasticitet** i fotleden och foten hos ambulanta pediatrika patienter över 2 års ålder med **cerebral pares**, som ett tillägg till rehabiliteringsbehandling.
- **Fokal spasticitet** i handled och hand hos **vuxna** patienter **efter stroke**.
- **Fokal spasticitet** i fotleden och foten hos **vuxna patienter efter stroke** (se avsnitt 4.4).
- **Blefarospasm, hemifacial spasm** och associerade fokala dystonier.
- **Cervikal dystoni** (spastisk torticollis).
- Symtomlindring hos vuxna som uppfyller kriterierna för **kronisk migrän** (huvudvärk ≥ 15 dagar per månad av vilka minst 8 är dagar med migrän), hos patienter som har svarat otillräckligt eller är intoleranta mot profylaktiska migränläkemedel (se avsnitt 4.4).

Botox är indicerat för behandling av:

Blåstörningar:

- **Idiopatisk överaktiv urinblåsa** med symptom på urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar hos vuxna patienter med otillräckligt svar på, eller som är intoleranta mot antikolinergiskt läkemedel.
- Urininkontinens hos vuxna med **neurogen överaktiv detrusor** på grund av stabil subcervikal ryggmärgsskada eller multipel skleros.

Axillär hyperhidros:

- Ständiga besvär av svår primär **hyperhidros i axillerna**, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokal behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. Doser som rekommenderas i Allergan-enheter skiljer sig från andra botulinumtoxinberedningar.

Kronisk migrän bör diagnostiseras av, och Botox bör endast administreras under överinseende av neurologer som är experter på behandling av kronisk migrän.

Äldre patienter

Ingen särskild dosjustering krävs vid behandling av äldre. Initial dosering ska inledas med den lägsta rekommenderade dosen för den aktuella indikationen. Vid upprepade injektioner rekommenderas lägsta effektiva dos och längsta kliniskt lämpliga doseringsintervall mellan injektionerna. Äldre patienter med en komplicerad sjukdomsbild och annan samtidig medicinsk behandling ska behandlas med försiktighet. Det finns en begränsad mängd kliniska data för patienter som är äldre än 65 år och som behandlas med Botox för spasticitet i övre och nedre extremitet efter stroke. Se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1 för ytterligare information.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Botox har inte fastställts vid andra indikationer än de som beskrivs i avsnitt 4.1. Inga dosrekommendationer kan göras för andra indikationer än fokal spasticitet hos pediatrika patienter i samband med cerebral pares. För den här indikationen ska Botox endast administreras av läkare som har erfarenhet av bedömning och behandling av fokal spasticitet hos pediatrika patienter och som en del av ett strukturerat rehabiliteringsprogram.

Den data som för närvarande finns tillgänglig för pediatrika populationer beskrivs i avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1 enligt tabellen nedan.

• Blefarospasm/hemifacial spasm	12 år (se avsnitt 4.4 och 4.8)
• Cervikal dystoni	12 år (se avsnitt 4.4 och 4.8)
• Fokal spasticitet hos pediatrika patienter	2 år (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8)
• Primär hyperhidros i axillerna	12 år (begränsad erfarenhet hos ungdomar mellan 12 och 17 år, se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1)
• Neurogen överaktiv detrusor hos pediatrika patienter	5-17 år (se avsnitt 4.8 och 5.1)
• Överaktiv blåsa hos pediatrika patienter	12-17 år (se avsnitt 4.8 och 5.1)

Följande information är mycket viktig:

Om olika flaskstorlekar av Botox används som del av en injektionsbehandling måste försiktighet iakttas så att korrekt mängd spädningsvätska används för att lösa ett specifikt antal enheter per 0,1 ml. Mängden spädningsvätska varierar mellan Botox 50 Allergan-enheter, Botox 100 Allergan-enheter och Botox 200 Allergan-enheter. Varje spruta ska märkas i enlighet med detta.

Botox får endast rekonstitueras med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan

konserveringsmedel. Lämplig mängd spädningsvätska ska dras upp i en injektionsspruta. Se spädningsstabell i avsnitt 6.6.

Denna produkt är enbart avsedd för engångsbruk och all oanvänd lösning ska kasseras.

För anvisningar om användning, hantering och destruktion av flaskor hänvisas till avsnitt 6.6.

Administreringsätt

Se särskilda riktlinjer för varje indikation beskrivet nedan.

Botox ska endast ges av läkare med speciell kompetens och med kunskap om behandlingen samt om användningen av den nödvändiga utrustningen.

Allmänt giltiga, optimala dosnivåer och antal injektionsställen per muskel har inte fastställts för alla indikationer. I dessa fall ska individuella behandlingsrutiner därför läggas upp av läkaren. Optimala dosnivåer ska bestämmas med hjälp av titrering men den rekommenderade maximala dosen ska inte överskridas.

NEUROLOGISKA STÖRNINGAR:

Fokal spasticitet i nedre extremiteten hos pediatrika patienter

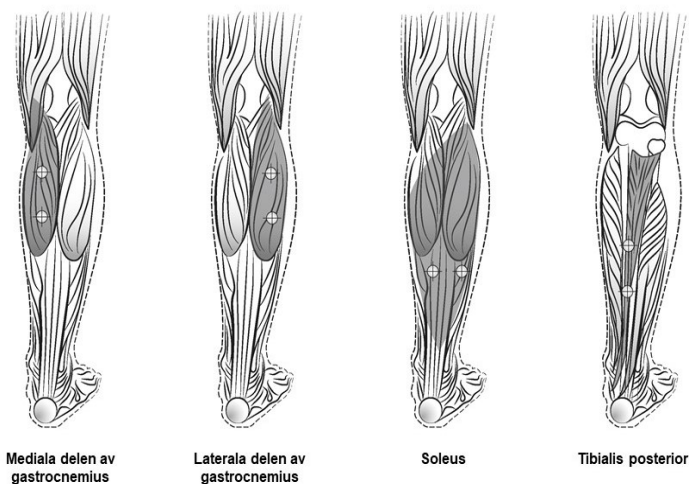
Rekommenderad nål:

Steril nål av lämplig storlek. Nålens längd ska bestämmas baserat på muskelns plats och djup.

Administreringsvägledning:

Elektromyografisk (EMG) vägledning, nervstimuleringsteknik eller ultraljudsteknik rekommenderas för lokalisering av de berörda musklerna. Före injektionen kan lokalbedövning eller lokalbedövning med minimal eller måttlig sedering användas enligt lokala rutiner. Säkerhet och effekt av Botox vid behandling av spasticitet hos pediatrika patienter har inte utvärderats vid allmän anestesi eller djup sedering/analgesi.

Diagrammen nedan visar injektionsställen för spasticitet i nedre extremiteten hos pediatrika patienter.



Rekommenderad dos:

Den rekommenderade dosen för behandling av spasticitet i nedre extremiteten hos pediatrika patienter är 4 enheter/kg till

8 enheter/kg kroppsvikt uppdelat mellan de drabbade musklerna.

Dosering av Botox per muskel för spasticitet i nedre extremiteten hos pediatriiska patienter

Injicerade muskler	Botox 4 enheter/kg* (max. enheter per muskel)	Botox 8 enheter/kg** (max. enheter per muskel)	Antal injektions- ställen
Obligatoriska fotledsmuskler			
Gastrocnemius, mediala delen	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2
Gastrocnemius, laterala delen	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2
Soleus	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2
Tibialis posterior	1 enhet/kg (37,5 enheter)	2 enheter/kg (75 enheter)	2

* överstig inte en total dos på 150 enheter

** överstig inte en total dos på 300 enheter

Maximal total dos:

Den totala dosen av Botox administrerad per behandlingstillfälle i nedre extremiteten ska inte överstiga 8 enheter/kg kroppsvikt eller 300 enheter, beroende på vilken som är den lägre. Om det bedöms lämpligt av den behandlande läkaren bör det övervägas att ge en förnyad injektion när den kliniska effekten av den föregående injektionen har minskat, dock tidigast 12 veckor efter den föregående injektionen. Vid behandling av båda nedre extremiteterna ska den totala dosen inte överstiga den lägsta på antingen 10 enheter/kg kroppsvikt eller 340 enheter under ett 12 veckors intervall.

Ytterligare information:

Behandling med Botox är inte avsett för att ersätta vanlig rehabiliteringsbehandling. Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom de första två veckorna efter injektion. Ytterligare behandling ska ges när den kliniska effekten av en föregående injektion avklingar, men inte oftare än var tredje månad.

Fokal spasticitet i övre extremiteten i samband med stroke hos vuxna

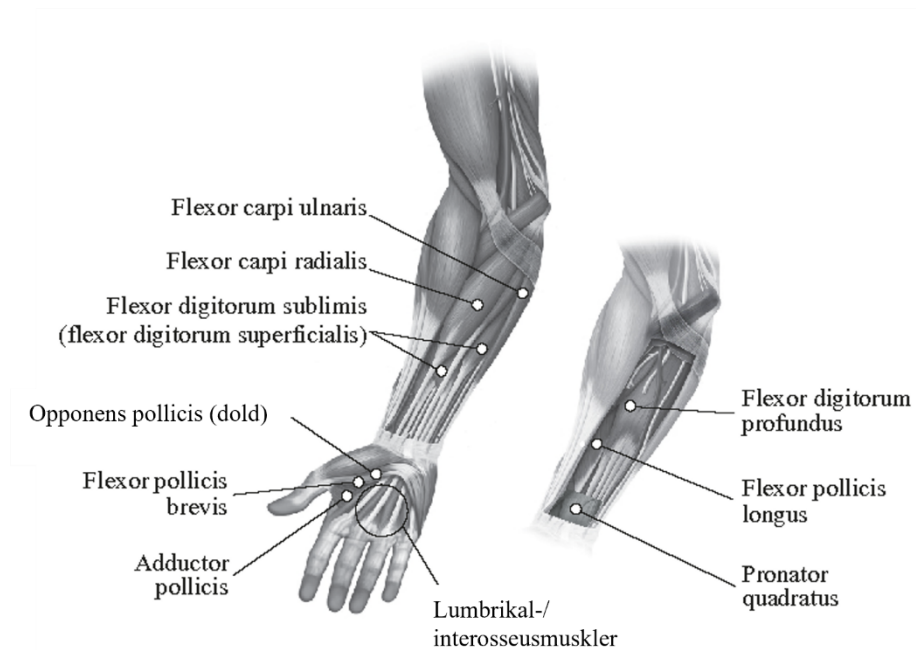
Rekommenderad nål:

Steril 25, 27 eller 30 gauge nål. Nålens längd bör bestämmas baserat på muskelns plats och djup.

Administreringsvägledning:

Elektromyografisk vägledning, nervstimulerings- eller ultraljudstekniker kan användas för att lokalisera de berörda musklerna. Injektion på flera ställen kan göra att Botox får en bättre kontakt med muskelns innervationsområden och är särskilt användbart för större muskler.

Diagrammet nedan visar injektionsställen för spasticitet i övre extremiteten hos vuxna:



Rekommenderad dos:

Den rekommenderade dosen för behandling av spasticitet i övre extremiteten hos vuxna patienter är upp till 240 enheter uppdelat mellan de drabbade musklerna som angivet i följande tabell. Den maximala dosen under ett behandlingstillfälle är 240 enheter.

Exakt dosering och antal injektionsställen anpassas till individen med hänsyn till de berörda musklernas storlek, antal och lokalisation, spasticitetens svårighetsgrad, förekomst av lokal muskelsvaghet och patientens svar på tidigare behandling.

Muskel	Rekommenderad dos; antal injektionsställen
Underarm Pronator quadratus	10-50 enheter; 1 ställe
Handled Flexor carpi radialis Flexor carpi ulnaris	15-60 enheter; 1-2 ställen 10-50 enheter; 1-2 ställen
Fingrar/hand Flexor digitorum profundus Flexor digitorum sublimis/superficialis Lumbrikalmuskler* Interosseusmuskler*	15-50 enheter; 1-2 ställen 15-50 enheter; 1-2 ställen 5-10 enheter; 1 ställe 5-10 enheter; 1 ställe
Tumme Adductor pollicis Flexor pollicis longus Flexor pollicis brevis Opponens pollicis	20 enheter; 1-2 ställen 20 enheter; 1-2 ställen 5-25 enheter; 1 ställe 5-25 enheter; 1 ställe

* Vid injektion i både lumbrikal- och/eller interosseusmuskler är den rekommenderade maximala dosen 50 enheter per hand.

Ytterligare information:

I kontrollerade kliniska prövningar följdes patienterna i 12 veckor efter en enskild behandling. Förbättring av muskeltonus inträffade inom två veckor och maximal effekt sågs i allmänhet inom fyra till sex veckor. I en öppen fortsättningsstudie injicerades de flesta patienter igen efter ett intervall på 12 till 16 veckor, när effekten på muskeltonus hade avtagit. Dessa patienter erhöll upp till fyra injektioner med en maximal kumulativ dos på 960 enheter under 54 veckor. Om det bedöms lämpligt av den behandlande läkaren, kan ytterligare doser tillföras när effekten av en tidigare injektion har minskat, dock tidigast 12 veckor efter den föregående injektionen. Muskelspasticitetens svårighetsgrad och mönster vid tiden för förnyad injektion kan göra att Botox-dosen och de muskler som ska injiceras behöver ändras. Lägsta effektiva dos ska användas.

Fokal spasticitet i nedre extremiteten i samband med stroke hos vuxna

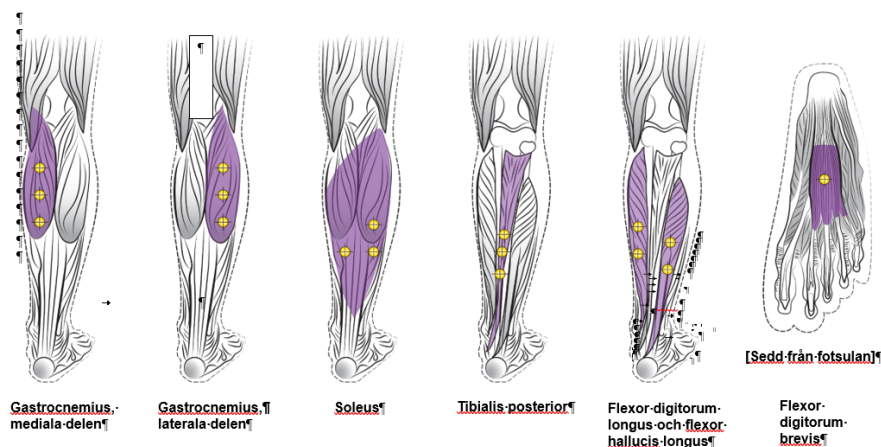
Rekommenderad nål:

Steril 25, 27 eller 30 gauge nål. Nålens längd bör bestämmas baserat på muskelns plats och djup.

Administreringsvägledning:

Elektromyografisk vägledning eller nervstimuleringstekniker kan användas för att lokalisera de berörda musklerna. Injektion på flera ställen kan göra att Botox får en bättre kontakt med muskelns innervationsområden och är särskilt användbart för större muskler.

Följande diagram visar injektionsställena för spasticitet i nedre extremiteten för vuxna:



Rekommenderad dos:

Den rekommenderade dosen för behandling av spasticitet i nedre extremiteten för vuxna, inbegripet fotleden och foten, är 300-400 enheter fördelade på upp till 6 muskler som angivet i följande tabell. Den högsta rekommenderade dosen under ett behandlingstillfälle är 400 enheter.

Dosering av Botox per muskel vid spasticitet i nedre extremiteten hos vuxna:

Muskel	Rekommenderad dos Total dosering; antal injektionsställen
Gastrocnemius Mediala delen Lateral delen	75 enheter; 3 ställen 75 enheter; 3 ställen
Soleus	75 enheter; 3 ställen
Tibialis posterior	75 enheter; 3 ställen
Flexor hallucis longus	50 enheter, 2 ställen
Flexor digitorum longus	50 enheter, 2 ställen
Flexor digitorum brevis	25 enheter, 1 ställe

Ytterligare information:

Om det bedöms lämpligt av den behandlande läkaren kan patienten övervägas för återinjektion när den kliniska effekten av den tidigare injektionen har minskat, men inte tidigare än 12 veckor efter föregående injektion.

Blefarospasm/hemifacial spasm

Rekommenderad nål:

Steril 27-30 gauge (0,40-0,30 mm) nål.

Administreringsvägledning:

Elektromyografisk vägledning är inte nödvändig.

Rekommenderad dos:

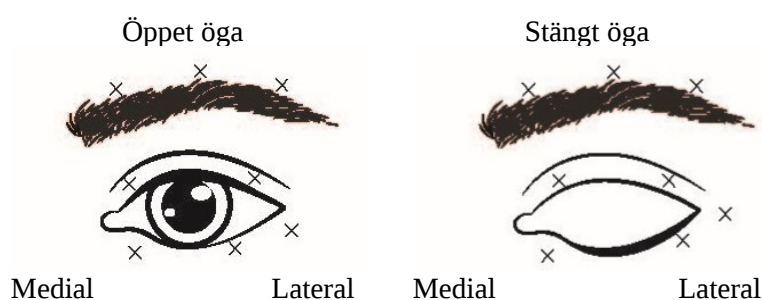
Den initialt rekommenderade dosen är 1,25-2,5 enheter injicerat i mediala och laterala orbicularis oculi i det övre ögonlocket och i laterala orbicularis oculi i det nedre ögonlocket. Ytterligare områden runt ögonbrynen, i laterala orbicularis samt i övre ansiktshalvan kan också injiceras om muskelspasmer här påverkar synen.

Maximal total dos:

Initialdosen bör inte överstiga 25 enheter per öga. Vid behandling av blefarospasm ska den totala dosen inte överstiga 100 enheter var 12:e vecka.

Ytterligare information:

Genom att undvika injektioner nära levator palpebrae superior minskas risken för ptos. Genom att undvika mediala injektioner i nedre ögonlocket, och därmed reducera diffusion in i musculus obliquus inferior, minskas risken för dubbelseende. Följande diagram indikerar lämpliga injektionspunkter:



I allmänhet uppträder den initiala effekten av injektionerna inom tre dagar, och är maximal en till två veckor efter behandling. Effekten av varje behandling varar cirka tre månader, varefter proceduren kan upprepas efter behov. Vid upprepade behandlingstillfällen kan dosen ökas upp till det dubbla, om svaret på den första behandlingen anses otillräckligt. Injektion av mer än 5,0 enheter per injektionsställe tycks dock endast ge marginellt förbättrad effekt. Normalt erhålls ingen ytterligare förbättring om man behandlar oftare än var tredje månad.

Patienter med hemifacial spasm eller rubbningar i facialisnervens funktion ska behandlas som vid unilateral blefarospasm. Andra samtidigt påverkade ansiktsmuskler (t ex zygomaticus major, orbicularis oris) injiceras efter behov.

Cervikal dystoni

Rekommenderad nål: Nål av lämplig storlek (vanligtvis 25-30 gauge/0,50-0,30 mm).

Administreringsvägledning: Behandling av cervikal dystoni har i kliniska studier vanligtvis inkluderat injektioner av Botox i sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalener, splenius capitis, semispinalis, longissimus och/eller trapezius. Listan är inte fullständig eftersom alla de muskler som svarar för kontrollen av huvudets ställning kan vara involverade och därför kräva behandling.

Mängden muskelmassa och graden av hypertrofi eller atrofi är faktorer som måste tas med i beräkningen när man väljer lämplig dos. Muskelaktivitetsmönstret kan förändras spontant vid cervikal dystoni utan att den kliniska bilden av dystonin ändras.

Om det är svårt att identifiera de individuella musklerna, ska injektionerna ges med vägledning av elektromyografi.

Rekommenderad dos: Inte mer än 200 enheter totalt bör injiceras vid första behandlingstillfället. Justeringar kan sedan göras vid senare behandlingstillfällen beroende på det initiala svaret.

I initiala kontrollerade kliniska studier gjorda för att fastställa säkerhet och effekt vid behandling av cervikal dystoni, varierade doserna för Botox-injektionslösning från 140 till 280 enheter. I senare studier har doserna varierat från 95 till 360 enheter (med i medeltal ungefär 240 enheter). Som vid all läkemedelsbehandling ska behandlingen till en obehandlad patient inledas med lägsta effektiva dos. Högst 50 enheter ska ges på varje injektionsställe. Högst 100 enheter ska ges i sternocleidomastoideus. För att minska risken för dysfagi, ska sternocleidomastoideus inte injiceras bilateralt.

Maximal total dos: En total dos på 300 enheter per behandlingstillfälle ska inte överskridas. Det optimala antalet injektionsställen är beroende av muskelns storlek. Kortare behandlingsintervall än 10 veckor rekommenderas inte.

Ytterligare information:

Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom de första två veckorna efter injektion. Maximal klinisk förbättring ses i allmänhet cirka sex veckor efter injektion. Durationen av den gynnsamma effekten som rapporterats i kliniska prövningar visade avsevärd variation (från 2 till 33 veckor) med en typisk duration på ungefär 12 veckor.

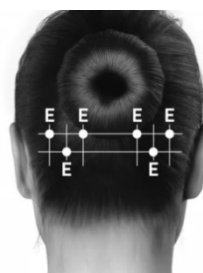
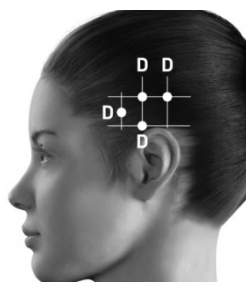
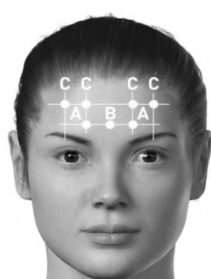
Kronisk migrän**Rekommenderad nål:**

Steril 30 gauge, 0,5 tums nål.

Administreringsvägledning:

Injektionerna ska fördelas mellan 7 specifika områden av huvud-/nackmuskulaturen så som anges i tabellen nedan. För patienter med extremt kraftig nackmuskulatur kan det behövas en nål med en längd av 1 tum. Med undantag av procerus, som ska injiceras i ett injektionsställe (i mittlinjen), ska alla muskler injiceras bilateralt med hälften av injektionerna administrerade på vänster sida och hälften på höger sida av huvud och nacke. Om smärtan främst är lokaliserad till en eller flera platser, kan ytterligare injektioner göras på ena eller båda sidorna i upp till 3 specifika muskelgrupper (occipitalis, temporalis och trapezius) upp till den maxdos per muskel som anges i tabellen nedan.

Följande diagram visar injektionsställena:



A. Kurrugator: 5 E på varje sida

B. Procerus: 5 E (ett injektionsställe)

C. Frontalis: 10 E på varje sida

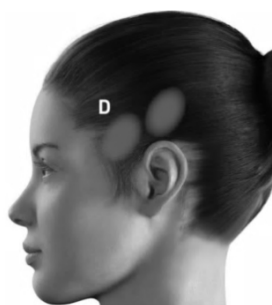
D. Temporalis: 20 E på varje sida

E. Occipitalis: 15 E på varje sida

F. Cervikal paraspinal: 10 E på varje sida

G. Trapezius: 15 E på varje sida

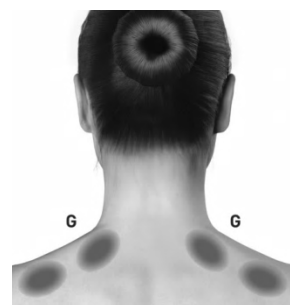
Följande diagram anger rekommenderade muskelgrupper för eventuella ytterligare injektioner:



D. Temporalis: 5 E/ställe
(≤ 2 ytterligare ställen)



E. Occipitalis: 5 E/ställe
(≤ 2 ytterligare ställen)



G. Trapezius 5 E/ställe (≤ 4
ytterligare ställen)

Rekommenderad dos:

155 enheter till 195 enheter administrerat intramuskulärt i form av injektioner om 0,1 ml (5 enheter) i 31 eller upp till 39 injektionsställen.

Dosering av Botox per muskel vid kronisk migrän:

Huvud/nackområde	Rekommenderad dos Total dosering (antal injektionsställen*)
Korrugator**	10 enheter (2 ställen)
Procerus	5 enheter (1 ställe)
Frontalis**	20 enheter (4 ställen)
Temporalis**	40 enheter (8 ställen) upp till 50 enheter (upp till 10 ställen)
Occipitalis**	30 enheter (6 ställen) upp till 40 enheter (upp till 8 ställen)
Nackens paraspinala muskler**	20 enheter (4 ställen)
Trapezius**	30 enheter (6 ställen) upp till 50 enheter (upp till 10 ställen)
Totalt doseringsintervall:	155 enheter till 195 enheter 31 till 39 injektionsställen

* 1 i.m. injektionsställe = 0,1 ml = 5 enheter Botox

** Dosen distribueras bilateralt

Ytterligare information:

Rekommenderat behandlingsintervall är var 12:e vecka.

BLÄSTÖRNINGAR:

Patienter bör inte ha urinvägsinfektion under behandlingen.

Antibiotika bör ges som profylax 1-3 dagar före behandlingen, på behandlingsdagen och 1-3 dagar efter behandlingen.

Patienterna rekommenderas att avsluta behandlingen med trombocyttaggregationshämmande medel minst tre dagar före injektionsdagen. Patienter som behandlas med antikoagulantia behöver hanteras

adekvat för att minska blödningsrisken.

För behandling av urininkontinens ska Botox endast ges av läkare med erfarenhet av att bedöma och behandla dysfunktion i urinblåsan (t.ex. urologer och urogynekologer).

Överaktiv urinblåsa

Rekommenderad nål:

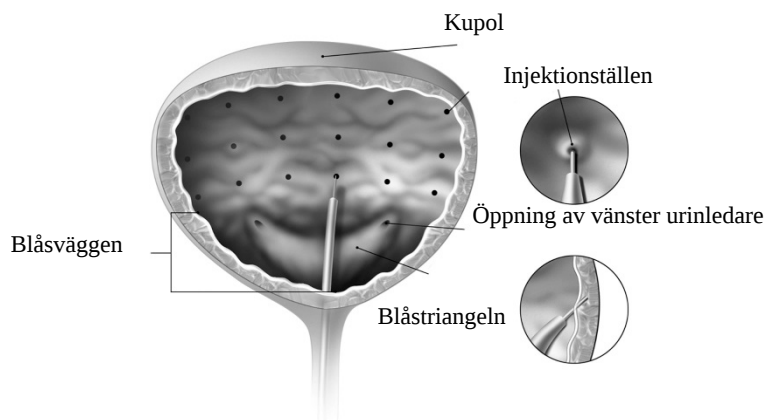
Ett böjligt eller stelt cystoskop kan användas. Injektionsnålen ska i förväg fyllas med ungefär 1 ml utspädd Botox innan injektionerna påbörjas (beroende på nålens längd) för att få bort eventuell luft.

Administreringsvägledning:

En intravesikal instillering av utspädd lokalbedövningsmedel, med eller utan sedering, kan användas före injektionen, enligt lokala rutiner. Om instillering med lokalbedövning utförs ska urinblåsan tömmas och sköljas med steril natriumkloridlösning före nästa steg i injektionsproceduren.

Utspädd Botox (100 enheter/10 ml) injiceras i detrusormuskeln med böjligt eller stelt cystoskop, med undvikande av trigonum och blåsans botten. Urinblåsan bör instilleras med tillräckligt med natriumkloridlösning för att uppnå adekvat visualisering för injektionerna, men undvik att spänna ut urinblåsan för mycket.

Nålen bör föras in ungefär 2 mm i detrusorn och 20 injektioner om 0,5 ml vardera (10 ml totalvolym) ska placeras med ca 1 cm mellanrum (se figuren nedan). Vid den slutliga injektionen ska ca 1 ml steril 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion injiceras för att ge full dos. När injektionerna är givna ska natriumkloridlösningen som använts för visualisering av blåsväggen inte tappas ut så att patienterna kan visa sin förmåga att kasta vatten innan de lämnar kliniken. Patienten bör övervakas under minst 30 minuter efter injektionerna och tills dess att en spontan vattenkastning har skett.



Rekommenderad dos:

Den rekommenderade dosen är 100 enheter Botox som 0,5 ml (5 enheter) injektioner på 20 olika ställen i detrusorn.

Ytterligare information:

Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom två veckor. Patienter bör övervägas för nya injektioner när den kliniska effekten av tidigare injektioner har avtagit (medianvarighet i fas 3 kliniska studier var 166 dagar [~24 veckor] baserat på patientens behov av förnyad behandling), dock tidigare

3 månader efter föregående blåsinjektion.

Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor

Rekommenderad nål:	Ett böjligt eller stelt cystoskop kan användas. Injektionsnålen ska (i förväg) fyllas med ungefär 1 ml innan injektionerna påbörjas (beroende på nålens längd) för att få bort eventuell luft.
Administreringsvägledning:	Antingen kan en intravesikal instillering av utspädd bedövningsmedel (med eller utan sedering) eller narkos användas före injektionen, enligt lokala rutiner. Om instillering med lokalbedövningsmedel utförs ska urinblåsan tömmas och sköljas med steril natriumkloridlösning före nästa steg i injektionsproceduren. Utspädd Botox (200 enheter/30 ml) injiceras i detrusormuskeln med böjligt eller stelt cystoskop, med undvikande av trigonum och blåsans botten. Urinblåsan bör instilleras med tillräckligt med natriumkloridlösning för att uppnå adekvat visualisering för injektionerna, men undvik att spänna ut urinblåsan för mycket. Nålen bör föras in ungefär 2 mm i detrusorn och 30 injektioner om 1 ml vardera (30 ml totalvolym) ska placeras med ca 1 cm mellanrum (se figuren ovan). Vid den slutliga injektionen ska ca 1 ml steril 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion injiceras för att ge full dos. När injektionerna är givna ska natriumkloridlösningen som använts för visualisering av blåsväggen tappas ut. Patienten bör övervakas under minst 30 minuter efter injektionerna.
Rekommenderad dos:	Den rekommenderade dosen är 200 enheter Botox som 1 ml (~6,7 enheter) injektioner på 30 olika ställen i detrusorn.
Ytterligare information:	Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom de första två veckorna. När den kliniska effekten av tidigare injektioner har avtagit (medianvarighet i fas 3 vid kliniska studier var 256-295 dagar (~36-42 veckor) för Botox 200 enheter) bör nya injektioner övervägas baserat på patientens behov av förnyad behandling, dock tidigast 3 månader efter föregående blåsinjektion.

AXILLÄR HYPERHIDROS:

Primär hyperhidros i axillerna

Rekommenderad nål:	Steril 30 gauge nål.
Administreringsvägledning:	Det hyperhidrotiska området kan fastställas med hjälp av vanlig färgningsteknik, t.ex. Minors jod-stärkelseprov.
Rekommenderad dos:	50 enheter Botox injiceras intradermalt på flera jämnt fördelade ställen ca 1-2 cm från varandra inom det hyperhidrotiska området i varje axill.
Maximal total dos:	Andra doser än 50 enheter per axill kan inte rekommenderas.

Injektioner ska inte upprepas med kortare intervall än 16 veckor (se avsnitt 5.1).

Ytterligare information:

Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom den första veckan efter injektion. Ytterligare doser av Botox kan ges när den kliniska effekten av en tidigare injektion har avtagit och den behandlande läkaren bedömer det som nödvändigt.

SAMTLIGA INDIKATIONER:

Om behandlingen misslyckas vid det första behandlingstillfället, det vill säga om signifikant klinisk förbättring uteblir en månad efter injektion jämfört med utgångsläget, ska följande åtgärder vidtagas:

- Klinisk verifiering, som kan inkludera EMG-undersökning vid specialklinik, av toxinet aktivitet på den injicerade muskeln(lerna);
- Analys av orsaken till misslyckandet, till exempel felaktigt val av muskler för injektionen, otillräcklig dos, dålig injektionsteknik, kontrakturer, alltför svaga antagonistmuskler, utveckling av toxinneutraliserande antikroppar;
- Förnyad bedömning av lämpligheten att behandla med botulinumtoxin typ A;
- Om inga önskade effekter uppträder efter det första behandlingstillfället, genomför en andra behandlingsomgång enligt följande: a) justera dosen, med hänsyn tagen till analysresultatet från den tidigare misslyckade behandlingen; b) använd EMG; och c) behåll ett intervall på tre månader mellan de två behandlingstillfällena.

Vid utebliven eller avtagande effekt efter upprepade injektioner ska alternativa behandlingsmetoder tillämpas.

Vid behandling av vuxna patienter, inklusive behandling av flera indikationer, ska den högsta kumulativa dosen inte överstiga 400 enheter under ett 12-veckors intervall.

4.3 Kontraindikationer

Botox är kontraindicerat:

- hos individer med känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- vid infektion vid det planerade injektionsstället.

Botox-behandling för blåsstörningar är även kontraindicerat:

- hos patienter som har urinvägsinfektion vid tidpunkten för behandling
- hos patienter som vid tidpunkten för behandling har akut urinretention, som inte rutinmässigt kateteriseras
- hos patienter som inte vill och/eller kan initiera kateterisering efter behandling vid behov.

4.4 Varningar och försiktighet

Rekommenderade doser och administreringsfrekvenser för Botox ska inte överskridas på grund av risken för överdos, kraftig muskelsvaghet, avlägsen spridning av toxin och bildande av neutraliserande antikroppar. Initial dosering av behandlingsnaiva patienter ska börja med den lägsta rekommenderade dosen för den specifika indikationen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Förskrivare och patienter bör vara medvetna om att biverkningar kan uppstå trots att tidigare injektioner har tolererats väl. Försiktighet bör därför iaktas i samband med varje administrering.

Biverkningar relaterade till spridning av toxin från administreringsstället har rapporterats (se avsnitt 4.8), ibland med dödlig utgång, vilka i vissa fall varit associerade med dysfagi, pneumoni och/eller

signifikant kraftlöshet. Symtomen överensstämmer med verkningsmekanismen för botulinumtoxin och har rapporterats timmar till veckor efter injektion. Risken för symtom är sannolikt störst hos patienter med bakomliggande sjukdomar och sjukdomstillstånd som skulle predisponera för dessa symtom, däribland barn och vuxna som behandlas för spasticitet och som behandlas med höga doser.

Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan även uppleva överdriven muskelsvaghet.

Hänsyn bör tas till nytta-riskkonsekvenserna för den enskilda patienten innan behandling med Botox påbörjas.

Dysfagi har även rapporterats efter injektion i andra ställen än i cervikala muskulaturen (se avsnitt 4.4 "Cervikal dystoni").

Botox bör endast ges med extrem försiktighet och under noggrann övervakning till patienter med subkliniska eller kliniska tecken på nedsatt neuromuskulär transmission t.ex. myasthenia gravis eller Eaton-Lamberts syndrom, till patienter med perifer motoriska neuropatiska sjukdomar (t.ex. amyotrofisk lateral skleros eller motorisk neuropati) och till patienter med underliggande neurologiska sjukdomar. Dessa patienter kan vara extra känsliga mot medel såsom Botox, även i terapeutiska doser, vilket kan resultera i ökad muskelsvaghet och ökad risk för kliniskt signifikanta systemiska effekter inkluderande allvarig dysfagi och respiratoriska problem. Användning av botulinumtoxinprodukten till dessa patienter ska ske under övervakning av en specialist och endast då nyttan av behandlingen uppväger riskerna. Patienter med en sjukdomshistoria med dysfagi och aspiration ska behandlas med yttersta försiktighet.

Patienter eller vårdgivare ska rådas att omedelbart söka läkarvård om sväljnings-, tal- eller andningssvårigheter uppträder.

Liksom för varje behandling som medför att tidigare stillasittande patienter åter blir aktiva, ska patienten rådas att återuppta aktiviteter successivt.

Den aktuella anatomin och varje ändring av anatomin på grund av tidigare kirurgiska ingrepp måste vara kända före administrering av Botox och injektioner i ömtåliga anatomiska strukturer ska undvikas.

Pneumotorax i samband med injektion har rapporterats efter administrering av Botox nära torax. Försiktighet bör iakttas vid injicering nära lungan (i synnerhet nära lungpetsarna) eller andra känsliga anatomiska strukturer.

Allvarliga biverkningar innefattande dödlig utgång har rapporterats för patienter som hade fått injektioner av Botox utanför godkänd indikation direkt i spottkörtlar, den orolinguala-faryngeala regionen, matstrupen och magsäcken. Vissa patienter hade tidigare haft dysfagi eller betydande svaghet.

Det har förekommit sällsynta rapporter om allvarliga och/eller akuta överkänslighetsreaktioner med anafylaxi, serumsjuka, urtikaria, mjukdelsödem och dyspné. Vissa av dessa reaktioner har rapporterats efter användning av enbart Botox eller i kombination med andra produkter associerade med liknande reaktioner. Om sådana reaktioner uppträder ska inga ytterligare injektioner av Botox ges och lämplig medicinsk behandling, såsom adrenalin, påbörjas omedelbart. Ett fall av anafylaxi har rapporterats då en patient avled efter att ha fått en injektion av Botox som felaktigt späts med 5 ml 1 % lidokain.

Som vid alla injektioner kan procedurrelaterade skador uppstå. En injektion kan resultera i lokal infektion, smärta, inflammation, parestesi, hypoestesi, ömhet, svullnad, erytem och/eller blödning/blåmärken. Nårelaterad smärta och/eller oro kan resultera i vasovagal respons, t.ex. synkope, hypotoni etc.

Försiktighet bör iakttas om Botox används på ett injektionsställe med pågående inflammation eller när uttalad svaghet eller atrofi föreligger i den utvalda muskeln. Försiktighet ska även iakttas när

Botox används vid behandling av patienter med perifera neuropatiska sjukdomar (t.ex. amyotrofisk lateralskleros eller motorisk neuropati).

Det har också förekommit rapporter om biverkningar efter administrering av Botox omfattande det kardiovaskulära systemet, däribland arytmi och hjärtinfarkt, några med dödlig utgång. En del av dessa patienter hade riskfaktorer, däribland kardiovaskulär sjukdom.

Nydebuterande eller återkommande krampanfall har rapporterats, särskilt hos vuxna och pediatrika patienter som är predisponerade för sådana händelser. Det exakta sambandet mellan dessa händelser vid injektion av botulinumtoxin har inte fastställts. Rapporterna hos barn var främst från patienter med cerebral pares som behandlades för spasticitet.

Bildandet av neutraliserande antikroppar mot botulinumtoxin typ A kan reducera effekten av behandlingen med Botox genom inaktivering av toxinets biologiska aktivitet. Resultat från vissa studier tyder på att mer frekventa injektioner eller högre doser med Botox kan leda till större incidens av antikroppsbildning. I lämpliga fall kan risken för antikroppsbildning minimeras genom att ge injektioner med den lägsta effektiva dosen och det längsta kliniskt indicerade doseringsintervallet.

Kliniska fluktuationer vid upprepad användning av Botox kan (som med alla botulinumtoxiner) bero på olika beredningssätt, injektionsintervall, vilka muskler som injicerats eller något varierande potensvärden till följd av den biologiska testmetod som använts.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Botox vid andra indikationer än de som beskrivits för den pediatrika populationen i avsnitt 4.1 har inte fastställts. Rapporter efter marknadsintroduktion om möjlig avlägsen spridning av toxin har i mycket sällsynta fall rapporterats för pediatrika patienter med andra sjukdomar, främst cerebral pares. I allmänhet har dosen som används i dessa fall varit högre än den rekommenderade (se avsnitt 4.8).

Det har förekommit sällsynta spontana rapporter om dödsfall, i vissa fall förknippade med aspirationspneumoni hos barn med svår cerebral pares efter behandling med botulinumtoxin, inklusive efter användning utanför godkänd indikation (t.ex. nackområdet). Extrem försiktighet bör iakttas vid behandling av barn som har betydande neurologisk svaghet, dysfagi, eller nyligen har haft aspirationspneumoni eller lungsjukdom. Behandling av patienter med dåligt underliggande hälsotillstånd ges endast om den potentiella nyttan för den enskilda patienten bedöms överväga riskerna.

NEUROLOGISKA STÖRNINGAR:

Fokal spasticitet i fotled och fot i samband med juvenil cerebral pares och fokal spasticitet i fotled, fot, handled och hand hos vuxna patienter efter stroke

Botox är en behandling av fokal spasticitet som bara har studerats i kombination med vanliga standardbehandlingar och är inte avsett som ersättning för dessa behandlingssätt. Botox är troligen inte effektivt när det gäller att förbättra rörelseförmågan i en led som är fixerad på grund av kontrakturer.

Botox ska inte användas för behandling av fokal spasticitet i övre extremitet (hand och handled) och nedre extremitet (fotled och fot) hos vuxna patienter efter stroke om minskad muskeltonus inte förväntas resultera i förbättrad funktion (t.ex. lättare att gå), eller förbättrade symtom (t.ex. minskning av smärta) eller för att underlätta vård. Vid spasticitet i nedre extremitet kan förbättring av aktiv funktion begränsas om Botoxbehandling inleds senare än 2 år efter stroke eller om patienten har

mindre svår ankelspasticitet (Modified Ashworth Scale (MAS) < 3).

Försiktighet bör iakttas vid behandling av vuxna patienter med spasticitet efter stroke eftersom de kan löpa ökad risk för fall.

- Botox ska användas med försiktighet vid behandling av fokal spasticitet i övre extremiteterna (handled och hand) och nedre extremiteterna (fotled och fot) hos äldre patienter med betydande co-morbiditet efter stroke, och behandlingen bör endast påbörjas om nyttan av behandlingen bedöms överväga den potentiella risken.
- Botox ska endast användas för behandling av spasticitet i övre och/eller nedre extremiteterna efter stroke efter att sjukvårdspersonal med erfarenhet av rehabilitering av strokepatienter gjort en utvärdering.

Efter marknadsintroduktion har spontanrapporter om dödsfall (ibland förknippade med aspirationspneumoni) och möjlig avlägsen spridning av toxinet förekommit hos barn med co-morbiditet, huvudsakligen cerebral pares, efter behandling med botulinumtoxin. Se varningar under avsnitt 4.4, "Pediatrik population".

Blefarospasm

Reducerad blinkning efter injektion av Botox i orbicularismuskeln kan leda till att hornhinnan exponeras, kvarstående epitelskada och sår på hornhinnan, särskilt hos patienter med rubbningar i facialisnervens funktion. Noggrant test av känslan i hornhinnan på tidigare opererade ögon bör utföras, injektion i området vid nedre ögonlocket bör undvikas för att undvika ektropion och varje epiteldefekt ska behandlas omsorgsfullt. Detta kan kräva skyddande droppar, salva, förbandslinser eller tillslutning av ögat med lapp eller andra anordningar.

Ekkymos kan uppträda i den mjuka ögonlocksvävnaden. Detta kan minimeras genom ett lätt tryck på injektionsstället omedelbart efter injektion.

På grund av den antikolinerga effekten av botulinumtoxin ska försiktighet iakttas vid behandling av patienter som riskerar att utveckla glaukom med trång kammarvinkel inklusive patienter med anatomiskt trånga kammarvinklar.

Cervikal dystoni

Patienter med cervikal dystoni ska informeras om risken att drabbas av dysfagi som oftast är lindrig även om svåra fall förekommer. Dysfagin kan kvarstå i två till tre veckor efter injektion, men har rapporterats kunna hålla i sig ända upp till fem månader. Som en följd av dysfagin finns risk för aspiration, dyspné och emellanåt behov av sondmatning. Sällsynta fall av dysfagi åtföljt av aspirations-pneumoni och död har rapporterats.

Begränsning av dosen som injiceras i sternocleidomastoideus till under 100 enheter kan minska uppkomsten av dysfagi. Patienter med liten muskelmassa i nacken, eller patienter som erhåller bilaterala injektioner i sternocleidomastoideus, har större risk att utveckla dysfagi. Dysfagi anses bero på spridning av toxinet till esofagusmuskulaturen. Injektion i levator scapulae kan vara associerat med en ökad risk för övre luftvägsinfektion och dysfagi.

Dysfagi kan bidra till minskat mat- och vätskeintag vilket kan resultera i viktnedgång och dehydrering. Patienter med subklinisk dysfagi kan löpa ökad risk för en mer allvarlig dysfagi efter injektion med Botox.

Kronisk migrän

Säkerhet och effekt har inte fastställts vid profylaktisk behandling av huvudvärk hos patienter med episodisk migrän (huvudvärk <15 dagar per månad) eller kronisk spänningshuvudvärk. Säkerhet och effekt för Botox hos patienter med huvudvärk på grund av överanvändning av läkemedel (sekundär

huvudvärk) har inte studerats.

BLÄSSTÖRNINGAR:

Lämplig medicinsk försiktighet bör iakttas när cystoskopi utförs.

Residualurin bör mätas, regelbundet och efter medicinsk lämplighet, inom 2 veckor efter behandlingen och upp till 12 veckor, hos patienter som inte har kateteriserats. Patienterna bör instrueras att kontakta läkare om de upplever svårigheter att kasta vatten eftersom kateterisering då kan bli nödvändigt.

Överaktiv blåsa

Män med överaktiv blåsa och tecken eller symtom på urinvägsobstruktion ska inte behandlas med Botox.

Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor

I samband med åtgärden kan autonom dysreflexi förekomma. Omedelbar medicinsk vård kan krävas.

AXILLÄR HYPERHIDROS:

Primär hyperhidros i axillerna

Patientens sjukdomshistoria ska fastställas och patienten ska genomgå en allmän undersökning och vid behov särskilda undersökningar för att man ska kunna utesluta potentiella orsaker till sekundär hyperhidros (t.ex. hypertyreos, feokromocytom). På så sätt kan man undvika symtomatisk behandling av hyperhidros utan diagnos och/eller behandling av underliggande sjukdom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Teoretiskt kan effekten av botulinumtoxin förstärkas av aminoglykosida antibiotika, spektinomycin eller andra läkemedelsberedningar som interfererar med neuromuskulär överföring (t.ex. neuromuskulära blockerare).

Effekten av samtidig administrering, eller inom flera månader, av olika serotyper botulinumneurotoxin är okänd. Överdriven neuromuskulär svaghet kan förvärras genom administrering av ett annat botulinumtoxin innan effekten av den tidigare dosen botulinumtoxin utvärderats.

Inga interaktionsstudier har utförts. Inga interaktioner av klinisk betydelse har rapporterats.

Pediatrik population

Inga interaktionsstudier har utförts på barn.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data över användning av botulinumtoxin typ A till gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Botox ska inte användas under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel om inte särskilda skäl föreligger.

Amning

Det finns ingen information om huruvida Botox utsöndras i bröstmjölks. Användning av Botox under amningsperioden kan inte rekommenderas.

Fertilitet

Det finns inte tillräckliga data om effekter på fertilitet från användning av botulinumtoxin typ A hos fertila kvinnor. Studier i han- och honrättor har visat minskad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Botox kan dock orsaka asteni, muskelsvaghet, yrsel och synstörningar vilket skulle kunna påverka körförmågan och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Allmänna

I kontrollerade kliniska studier, har biverkningar, som av provare ansetts relaterade till Botox, rapporterats hos 35 % av patienter med blefarospasm, 28 % med cervikal dystoni, 8 % med pediatrik spasticitet, 11 % med primär hyperhidros i axillerna, 16 % med fokal spasticitet i övre extremitet i samband med stroke och 15 % med fokal spasticitet i nedre extremiteten i samband med stroke. I kliniska studier för överaktiv blåsa var incidensen 26 % med den första behandlingen och 22 % med en andra behandling. I kliniska studier av neurogen överaktiv detrusor hos vuxna var förekomsten 32 % vid första behandlingen och minskade till 18 % vid andra behandlingen. Hos pediatrika patienter med neurogen överaktiv detrusor var förekomsten 6,2 % vid första behandlingen. I kliniska prövningar för kronisk migrän var incidensen 26 % vid den första behandlingen och minskade till 11 % vid den andra behandlingen.

Biverkningar uppträder vanligen inom de första dagarna efter injektion och är vanligtvis övergående, men kan kvarstå flera månader eller i sällsynta fall ännu längre.

Lokal muskelsvaghet utgör den förväntade farmakologiska effekten av botulinumtoxin i muskulatur. Svaghet i intilliggande muskler och/eller muskler längre bort från injektionsstället har dock rapporterats.

Som vid all injektionsbehandling kan lokal smärta, inflammation, parestesi, hypoestesi, ömhet, svullnad/ödem, erytem, lokal infektion, blödning och/eller blåmärken uppstå efter injektionen. Smärta och/eller oro förenad med nålsticket kan resultera i vasovagal respons, inklusive övergående symtomatisk hypertoni och synkope. Feber och influensaliknande symptom har även rapporterats efter injektioner av botulinumtoxin.

Biverkningarna delas in i följande kategorier, beroende på hur ofta de förekommer: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Nedan finns en lista över biverkningar som varierar beroende på i vilken del av kroppen Botox injiceras.

NEUROLOGISKA STÖRNINGAR:

Fokal spasticitet i nedre extremitet hos pediatrika patienter

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet	Mindre vanliga
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Stukning av ligament, hudabrasion	Vanliga

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Onormal gång, smärta vid injektionsstället	Vanliga
---	--	---------

Fokal spasticitet i övre extremiteten i samband med stroke hos vuxna

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremitet, muskelsvaghet	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, perifert ödem	Vanliga

Ingen förändring av den totala säkerhetsprofilen observerades vid upprepad dosering.

Fokal spasticitet i nedre extremiteten i samband med stroke hos vuxna

Klassificering av organsystem	Rekommenderad term	Frekvens
Hud- och subkutan vävnad	Hudutslag	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, muskuloskeletal stelhet, muskelsvaghet	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	Vanliga

Ingen förändring av den totala säkerhetsprofilen observerades vid upprepad dosering.

Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade dystonier

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, facialispares, försvagad ansiktsmuskulatur	Mindre vanliga
Ögon	Ögonlocksptos	Mycket vanliga
	Punktuell keratit, lagoftalmi, torra ögon, fotofobi, ögonirritation, ökat tårflöde	Vanliga
	Keratit, ektropion, dubbelseende, entropion, synrubbing, dimsyn	Mindre vanliga
	Ögonlocksödem	Sällsynta
	Ulcerativ keratit, korneal epitelskada, korneal perforation	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Ekkymos	Vanliga
	Hudutslag/dermatit	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Irritation, ansiktsödem	Vanliga
	Trötthet	Mindre vanliga

Cervikal dystoni

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Rinit, infektion i övre luftvägarna	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, ökat muskeltonus, hypoestesi, somnolens, huvudvärk	Vanliga
Ögon	Dubbelseende, ögonlocksptos	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och	Dyspné, dysfoni	Mindre vanliga

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
mediastinum		
Magtarmkanalen	Dysfagi	Mycket vanliga
	Muntorrhet, illamående	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet	Mycket vanliga
	Muskelstelhet, ömhet	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta	Mycket vanliga
	Asteni, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla	Vanliga
	Pyrexia	Mindre vanliga

Kronisk migrän

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, migrän inklusive förvärrad migrän, ansiktspares	Vanliga
Ögon	Ögonlocksptos	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Klåda, hudutslag	Vanliga
	Smärta i huden	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i nacken, myalgi, muskuloskeletal smärta, muskelstelhet, muskelpasmer, spänd muskulatur, muskelsvaghet	Vanliga
	Smärta i käken	Mindre vanliga
	Mefisto-tecken (lateral höjning av ögonbryn)	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället	Vanliga
Magtarmkanalen	Dysfagi	Mindre vanliga

Frekvensen för behandlingsavbrott till följd av biverkningar i dessa fas 3-prövningar var 3,8 % för Botox jämfört med 1,2 % för placebo.

BLÄSTÖRNINGAR:

Överaktiv blåsa hos vuxna

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion	Mycket vanliga
	Bakteriuri	Vanliga
Njurar och urinvägar	Dysuri	Mycket vanliga
	Urinretention, pollakiuri, leukocyturi	Vanliga
Undersökningar	Residualurinvolym*	Vanliga

*förhöjd residualurinvolym (PVR, post-void residual) som inte kräver kateterisering

Behandlingsrelaterade biverkningar som uppstod med vanlig frekvens var dysuri och hematuri.

Ren oregelbunden kateterisering initierades hos 6,5 % av patienter efter behandling med Botox 100 enheter jämfört med 0,4 % i placebogruppen.

Av 1 242 patienter i de placebokontrollerade kliniska studierna var 41,4 % av patienterna (n=514) ≥ 65 år och 14,7 % (n=182) var ≥ 75 år. Ingen övergripande skillnad i säkerhetsprofilen observerades efter Botox-behandling mellan patienter ≥ 65 år jämfört med patienter < 65 år i dessa studier, med undantag för urinvägsinfektion där incidensen var högre hos äldre patienter i både placebo- och Botox-grupperna jämfört med de yngre patienterna.

Ingen förändring i den övergripande säkerhetsprofilen observerades vid upprepad dosering.

Överaktiv blåsa hos pediatrika patienter

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion	Vanliga
Njurar och urinvägar	Dysuri*, urinvägs smärta*	Vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta, nedre buksmärta	Vanliga

* behandlingsrelaterad biverkning

I en dubbelblind, randomiserad, klinisk multicenterstudie med parallella grupper som utfördes med 55 patienter i åldern 12 till 17 år var biverkningarna överlag jämförbara med den kända säkerhetsprofilen för överaktiv blåsa hos vuxna, men även urinvägs smärta och buksmärta observerades i denna lilla studie av överaktiv blåsa hos pediatrika patienter.

Se avsnitt 4.2 och 5.1.

Urininkontinens hos vuxna på grund av neurogen överaktiv detrusor

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion ^{a,b} , bakteriuri ^b	Mycket vanliga
Undersökningar	Residualurinvolym ^{**b}	Mycket vanliga
Psykiska störningar	Sömnlöshet ^a	Vanliga
Magtarmkanalen	Förstoppning ^a	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet ^a , muskelkramp ^a	Vanliga
Njurar och urinvägar	Urinretention ^{a,b} (urinstopp)	Mycket vanliga
	Hematuri ^{* a,b} , dysuri ^{* a,b} , blåsdivertikel ^a	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ^a , onormal gång ^a	Vanliga
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Autonom dysreflexi ^{*a} , fall ^a	Vanliga

* behandlingsrelaterade biverkningar

** förhöjd PVR som inte kräver kateterisering

^a Biverkningar från fas 2-studier och pivotala fas 3-studier

^b Biverkningar från studien med Botox 100 enheter efter marknadsintroduktion hos MS-patienter som inte kateteriserats vid baslinjen.

I kliniska studier rapporterades urinvägsinfektion hos 49,2 % av patienterna som behandlades med 200 enheter Botox och hos 35,7 % av patienterna som behandlades med placebo (53,0 % av patienterna med multipel skleros som behandlades med 200 enheter jämfört med 29,3 % med placebo; 45,4 % av patienterna med ryggmärgsskada som behandlades med 200 enheter jämfört med 41,7 % med placebo). Urinvägsinfektion rapporterades hos 17,2 % av patienterna som behandlades med 200 enheter Botox och hos 2,9 % av patienterna som behandlades med placebo (28,8 % av patienterna med multipel skleros som behandlades med 200 enheter jämfört med 4,5 % med placebo; 5,4 % av patienterna med ryggmärgsskada som behandlades med 200 enheter jämfört med 1,4 % med placebo).

Ingen förändring i typen av biverkningar observerades vid upprepad dosering.

Ingen skillnad i den årliga skovfrekvensen av multipel skleros (MS) (dvs. antal MS-skov per patient/år) observerades (Botox=0,23, placebo=0,20) hos MS-patienter som ingick i de pivotala studierna, och inte heller i studien med Botox 100 enheter efter marknadsintroduktion hos MS-patienter som inte kateteriserats vid baslinjen (Botox=0, placebo=0,07).

I de pivotala studierna, bland patienter som inte kateteriserats vid baslinjen före behandling kateteriserades 38,9 % efter behandlingen med Botox 200 enheter jämfört med 17,3 % som fick placebo.

I studien med Botox 100 enheter efter marknadsintroduktion hos MS-patienter som inte kateteriserats vid baslinjen, kateteriserades 15,2 % av patienterna efter behandling med Botox 100 enheter jämfört med 2,6 % som fick placebo (se avsnitt 5.1).

Neurogen överaktiv detrusor hos pediatrika patienter

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Bakteriuri	Mycket vanliga
	Urinvägsinfektion, leukocyturi	Vanliga
Njurar och urinvägar	Hematuri, smärta i urinblåsa*	Vanliga

*procedurrelaterad biverkning

Ingen förändring i typen av biverkningar observerades vid upprepad dosering.

Se avsnitt 4.2 och 5.1.

AXILLÄR HYPERHIDROS

Primär hyperhidros i axillerna

Organsystem	Föredragen term	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, parestesi	Vanliga
Blodkärl	Blodvallningar	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros (icke-axillär svettning), onormal kroppslukt, klåda, subkutana knölar, alopeci	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremiteterna	Vanliga
	Svaghet i musklerna, myalgi, artropati	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället	Mycket vanliga
	Smärta, ödem vid injektionsstället, blödning vid injektionsstället, överkänslighet vid injektionsstället, irritation vid injektionsstället, asteni, reaktioner vid injektionsstället	Vanliga

Vid behandling av primär hyperhidros i axillerna rapporterades en ökning av icke-axillär svettning hos 4,5 % av patienterna inom 1 månad utan mönster på vilka anatomiska delar som påverkades. För ungefär 30 % av patienterna upphörde problemet inom 4 månader.

Sällsynta rapporter har förekommit om svaghet i armen (0,7 %). Denna har varit mild, övergående, ingen behandling krävdes och den gick över utan att återkomma. Denna biverkning kan vara relaterad till behandlingen, injektionstekniken eller både och. Om den ovanliga biverkningen muskelsvaghet rapporteras bör en neurologisk undersökning övervägas. Dessutom bör en förnyad utvärdering av injektionstekniken göras innan ytterligare injektioner ges för att säkerställa placeringen av den intradermala injektionen.

I en okontrollerad säkerhetsstudie med Botox (50 enheter per axill) på barn mellan 12 och 17 år (n=144) uppstod biverkningar hos fler än en patient. Smärta vid injektionsstället hos 2 patienter och hyperhidros (icke-axillär svettning) hos 2 patienter.

Ytterligare information

Följande lista innehåller läkemedelsbiverkningar och andra medicinskt relevanta biverkningar som har rapporterats efter att läkemedlet börjat marknadsföras, oavsett indikation, och kan vara ett komplement till dem som nämns i avsnitt 4.4 (Varningar och försiktighet) och avsnitt 4.8 (Biverkningar):

Organsystem	Föredragen term
Immunsystemet	Anafylaxi, angioödem, serumsjuka, urtikaria
Metabolism och nutrition	Anorexi
Centrala och perifera nervsystemet	Brakial plexopati, dysfoni, dysartri, ansiktspares, hypoestesi, muskelsvaghet, myasthenia gravis, perifer neuropati, parestesier, radikulopati, krampanfall, synkope, ansiktsförlamning
Ögon	Glaukom med trång kammervinkel (efter behandling av blefarospasm), skelning, dimsyn, synstörningar, torra ögon (i samband med periokulära injektioner), ögonlocksödem
Öron och balansorgan	Hypoakusi, tinnitus, vertigo
Hjärtat	Arytmi, hjärtinfarkt
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Aspirationspneumoni (vissa med dödlig utgång), dyspné, andningsdepression, andningssvikt
Magtarmkanalen	Buksmärtor, diarré, förstoppning, muntorrhet, dysfagi, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, dermatit av psoriasistyp, erythema multiforme, hyperhidros, ögonfransavfall, pruritus, utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelatrofi, myalgi, lokala muskelryckningar/ofrivilliga muskelsammandragningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Denervering/muskelatrofi, sjukdomskänsla, pyrexia

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser av Botox är en relativ term och beror på dos, injektionsställe och underliggande vävnadsegenskaper. Inga fall av systemisk toxicitet till följd av oavsiktlig injektion av Botox har observerats. Alltför stora doser kan orsaka lokal, eller avlägsen, allmän och kraftig neuromuskulär förlamning.

Inga fall av oralt intag av Botox har rapporterats.

Tecken och symtom på överdoser visar sig inte direkt efter injektion. Skulle oavsiktlig injektion eller oralt intag inträffa eller överdos misstänkas ska patienten övervakas medicinskt under upp till flera veckor med avseende på progressiva tecken eller symtom på muskelsvaghet, vilket kan vara lokalt eller långt ifrån injektionsstället. Dessa kan utgöra ptos, dubbelseende, dysfagi, dysartri, generell svaghet eller andningssvårigheter. För dessa patienter ska man överväga ytterligare medicinsk uppföljning och lämplig medicinsk behandling ska omedelbart sättas in, vilket kan innefatta sjukhusvård.

Om muskulaturen i orofarynx och esofagus påverkas kan följden bli aspiration, vilket kan leda till aspirationspneumoni. Om andningsmuskulaturen förlamas eller blir tillräckligt försvagad, blir det nödvändigt med intubering och assisterad andning till dess tillfrisknande sker och kan innefatta behov av trakeostomi och långvarig konstgjord ventilation utöver annan allmän understödande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga muskelavslappande medel, perifert verkande
ATC-kod M03AX01

Verkningsmekanism

Botulinumtoxin typ A blockerar perifer acetylkolinfrisättning vid presynaptiska kolinerga nervterminaler genom att klyva SNAP-25, ett protein nödvändigt för en lyckad dockning och frisättning av acetylkolin från vesikler belägna inom nervändsluten.

Farmakodynamisk effekt

Efter injektion sker initialt en snabb bindning med hög affinitet av toxin till speciella receptorer på cellens yta. Detta följs av transport av toxinet genom plasmamembranet med hjälp av receptormedierad endocytos. Slutligen frigörs toxinet i cytosolen. Denna senare process åtföljs av progressiv inhibition av acetylkolinfrisättning och kliniska tecken visar sig inom 2-3 dagar, med ett maximum inom 5-6 veckor efter injektion. Kliniska fynd indikerar att Botox minskar smärta och neurogen inflammation och ökar tröskeln för värmeinducerad hudsmärta i en capsaicininducerad trigeminus sensibiliseringsmodell.

Återgång till normal impulsöverföring efter intramuskulär injektion sker vanligen inom 12 veckor efter injektion när nervterminaler efter sprouting återfår kontakt med muskeländplattorna. Efter intradermal injektion, där målet är de ekrina svettkörtlarna, varade effekten i genomsnitt 7,5 månader efter den första injektionen hos patienter som behandlades med 50 enheter per axill. Hos 27,5 % av patienterna varade dock effekten 1 år eller mer. Nybildning av sympatiska nervterminaler, som innerverar svettkörtlar, efter intradermal injektion av Botox har inte studerats.

Efter injektionen i detrusorn påverkar Botox aktiviteten hos detrusorns utåtledande banor genom att hämma acetylkolinfrisättningen. Botox kan dessutom hämma signalsubstansen i inåtledande nerver och sensoriska banor.

Klinisk effekt och säkerhet

NEUROLOGISKA STÖRNINGAR

Fokal spasticitet i övre extremiteten hos pediatrika patienter

Effekt och säkerhet för Botox vid behandling av spasticitet i övre extremiteten hos pediatrika patienter från 2 år utvärderades i en randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie. Studien randomiserade 235 pediatrika patienter (77 Botox 6 enheter/kg, 78 Botox 3 enheter/kg och 80 placebo) med spasticitet i övre extremiteten pga. cerebral pares (87 %) eller stroke (13 %) och MAS-poäng vid baslinje för armbåge eller handled minst 2. En total dos av 3 enheter/kg (max. 100 enheter) eller 6 enheter/kg (max. 200 enheter) eller placebo injicerades intramuskulärt och uppdelat mellan armbåge eller handled och fingermuskulaturen. Alla patienter fick standardergoterapi. Användning av elektromyografisk vägledning, nervstimuleringsteknik eller ultraljudsteknik krävdes som hjälp vid injiceringen för lokalisering av rätt muskel. Det primära effektmåttet var en genomsnittlig förändring i MAS-poäng från baslinje för huvudmuskelgruppen (armbåge eller handled)

vid vecka 4 och 6 och det sekundära nyckeleffektmaßet var genomsnittligt CGI (Clinical Global Impression of Overall Change by Physician) vid vecka 4 och 6. Poängen på målpuppfyllelseskalan (Goal Attainment Scale, GAS) bedömt av läkare för aktiva och passiva mål, utvärderades som ett sekundärt effektmaßt vecka 8 och 12. Patienter uppföljdes i 12 veckor.

Lämpliga patienter kunde delta i en öppen förlängningsstudie där de fick upp till fem behandlingar med doser upp till 10 enheter/kg (max. 340 enheter) då nedre extremiteten behandlades samtidigt med övre extremiteten.

Statistiskt signifikanta förbättringar jämfört med placebo påvisades hos patienter som behandlades med Botox 3 och 6 enheter/kg för det primära effektmaßt och vid alla tidpunkter t.o.m. vecka 12. Förbättringen i MAS-poäng var likadan i båda Botox-behandlingsgrupperna. Dock var skillnaden till placebo inte vid något skede ≥ 1 poäng på MAS. Se tabellen nedan. Analysen för behandlingens effekt hos dem som svarade på behandlingen varierade från cirka 10-20 %.

Primära och sekundära effektmaßt (mITT Populationen)

	Botox 3 enheter/kg (N=78)	Botox 6 enheter/kg (N=77)	Placebo (N=79)
Genomsnittlig förändring från baslinjen i huvudmuskelgruppen (armbåge eller handled) på MAS^a			
Medeltal för vecka 4 och 6	-1,92*	-1,87*	-1,21
Genomsnittlig CGI-poäng^b			
Medeltal för vecka 4 och 6	1,88	1,87	1,66
Genomsnittlig GAS-poäng^c			
Passiva mål vecka 8	0,23	0,30	0,06
Passiva mål vecka 12	0,31	0,71*	0,11
Aktiva mål vecka 8	0,12	0,11	0,21
Aktiva mål vecka 12	0,26	0,49	0,52
Genomsnittlig förändring från baslinje i FPS-poäng^d	N=11	N=11	N=18
Vecka 4	-4,91	-3,17	-3,55
Vecka 6	-3,12	-2,53	-3,27

* Statistiskt signifikant skillnad från placebo ($p < 0,05$)

^a MAS är en sexgradig skala (0 [ingen tonusökning], 1, 1+, 2, 3 och 4 [kroppsdelen är rigid i flexion eller extension]) som mäter styrkan som behövs för en extremitets ledrörelse. En minskning i grad beskriver förbättrad spasticitet.

^b CGI:n mätte svar på behandling genom att på en niogradskala se hur patienten mätte (-4 = en mycket tydlig försämring till +4 = en mycket tydlig förbättring).

^c GAS är en sexgradig skala (-3 [värre än i början], -2 [samma som i början], -1 [lägre än det förväntade], 0 [det förväntade målet], +1 [något högre än det förväntade], +2 [mycket högre än det förväntade]).

^d Smärta bedömdes hos deltagare som var 4 år och äldre och hade en smärthet > 0 vid baslinjen med FPS (Faces Pain Scale, ansiktsskala) (FPS: 0 = ingen smärta till 10 = värsta tänkbara smärta)

mITT = modifierad intent-to-treat; inkluderade alla randomiserade deltagare med en giltig MAS-baslinjepoäng för huvudmuskelgruppen och minst en mätning efter baslinjen vid vecka 2, 4 eller 6 för MAS i huvudmuskelgruppen och CGI av läkare. mITT-populationen analyserades enligt randomiseringen, oavsett vilken behandling som faktiskt erhöletts.

Fokal spasticitet i nedre extremiteten hos pediatrika patienter

Effekt och säkerhet för Botox vid behandling av spasticitet i nedre extremitet hos pediatrika patienter från 2 år utvärderades i en randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie. Studien randomiserade 384 pediatrika patienter (128 Botox 8 enheter/kg, 126 Botox 4 enheter/kg och 130 placebo) med spasticitet i nedre extremiteten pga. cerebral pares och ankelpoäng på minst 2. En total dos på 4 enheter/kg (max. 150 enheter) eller 8 enheter/kg (max. 300 enheter) eller placebo injicerades intramuskulärt och uppdelat mellan gastrocnemius, soleus och tibialis posterior. Alla patienter fick standardfysioterapi. Användning av elektromyografisk vägledning, nervstimuleringsteknik eller ultraljudsteknik krävdes som hjälp vid injiceringen för lokalisering av rätt muskel. Det primära effektmaßt var en genomsnittlig förändring från baslinjen i MAS-ankelpoäng

vid vecka 4 och 6 och det sekundära nyckeleffektmåttet var genomsnittligt CGI vid vecka 4 och 6. GAS bedömt av läkare för aktiva och passiva funktionella mål var ett sekundärt effektmått vecka 8 och 12. Gången bedömdes med Edinburgh Visual Gait (EVG) poäng vecka 8 och 12 med en subgrupp av patienterna. Patienterna uppföljdes i 12 veckor.

Lämpliga patienter kunde delta i en öppen förlängningsstudie där de fick upp till fem behandlingar med doser upp till 10 enheter/kg (max. 340 enheter) vid behandling av mer än en extremitet.

Statistiskt signifikanta förbättringar jämfört med placebo påvisades hos patienter som behandlades med Botox 4 och 8 enheter/kg för det primära effektmåttet och vid de flesta tidpunkterna t.o.m. vecka 12. Förbättringen i MAS-poäng var likadan i båda Botox-behandlingsgrupperna. Dock var skillnaden till placebo inte vid något skede ≥ 1 poäng på MAS. Se tabellen nedan. Analysen för behandlingens effekt hos dem som svarade på behandlingen var mindre än 15 % vid alla tidpunkter.

Primära och sekundära effektmått (mITT Populationen)

	Botox 4 enheter/kg (N=125)	Botox 8 enheter/kg (N=127)	Placebo (N=129)
Genomsnittlig förändring från baslinjen i Plantar Flexors på MAS^a			
Medeltal för vecka 4 och 6	-1,01*	-1,06*	-0,80
Genomsnittlig CGI-poäng^b			
Medeltal för vecka 4 och 6	1,49	1,65*	1,36
Genomsnittlig GAS-poäng^c			
Passiva mål vecka 8	0,18*	0,19*	-0,26
Passiva mål vecka 12	0,27	0,40*	0,00
Aktiva mål vecka 8	-0,03*	0,10*	-0,31
Aktiva mål vecka 12	0,09	0,37*	-0,12
Genomsnittlig förändring från baslinje i EVG-poäng^d			
Vecka 8	-2,11	-3,12*	-0,86
Vecka 12	-2,07	-2,57	-1,68

* Statistiskt signifikant skillnad från placebo ($p < 0,05$)

^a MAS är en sexgradig skala (0 [ingen tonusökning], 1, 1+, 2, 3 och 4 [kroppsdelen är rigid i flexion eller extension]) som mäter styrkan som behövs för en extremitets ledrörelse. En minskning i grad beskriver förbättrad spasticitet.

^b CGI:n mätte svar på behandling genom att på en niogradskala se hur patienten mådde (-4 = en mycket tydlig försämring till +4 = en mycket tydlig förbättring).

^c GAS är en sexgradig skala (-3 [värrer än i början], -2 [samma som i början], -1 [lägre än det förväntade], 0 [det förväntade målet], +1 [något högre än det förväntade], +2 [mycket högre än det förväntade]).

^d EVG är en skala med 11 punkter för att bedöma gången baserat på fotens stödfas (5 punkter), knäts stödfas (2 punkter) fotens svängfas (2 punkter) och knäts svängfas (2 punkter) med hjälp av en 3-gradig ordinalskala (0 [normal], 1 [flexion 1 eller extension 1] och 2 [flexion 2 eller extension 2] för varje punkt).

mITT = modifierad intent-to-treat; inkluderade alla randomiserade deltagare med en giltig MAS baslinje-ankelpoäng med knä extension och ≥ 1 mätning efter baslinjen vid vecka 2, 4 eller 6 för MAS-ankelpoängen med knä extension och CGI av läkare. mITT-populationen analyserades enligt randomiseringen, oavsett vilken behandling som faktiskt erhöles.

Hos pediatrika patienter med spasticitet i nedre extremitet med provanalys från en fas 3-studie och den öppna förlängningsstudien, utvecklades neutraliserande antikroppar hos 2 av 264 patienter (0,8 %) som behandlades med Botox upp till 5 behandlingscykler. Båda patienterna upplevde fortsatt klinisk nytta av efterföljande Botox-behandlingar.

Fokal spasticitet i övre extremiteterna i samband med stroke hos vuxna

Effekt och säkerhet för Botox vid behandling av spasticitet i övre extremiteter hos vuxna utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie.

Denna studie randomiserade 126 vuxna patienter (64 Botox och 62 placebo) med spasticitet i övre extremiteter (Ashworth-poäng på minst 3 för flexortonus i handleden och minst 2 för flexortonus i

fingrar) och där det hade gått minst 6 månader efter stroke. Botox (en total dos på 200 enheter till 240 enheter) eller placebo injicerades intramuskulärt i flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris och vid behov i adductor pollicis och flexor pollicis longus. Användning av en EMG/nervstimulator rekommenderades för att underlätta korrekt muskellokalisering för injektionen. Patienterna uppföljdes i 12 veckor.

Det primära effektmåttet var flexormuskeltonus i handleden i vecka 6, mätt med Ashworth-poäng. Sekundära nyckeleffektmått omfattade Physician Global Assessment (läkarens allmänna bedömning) och flexormuskeltonus i fingrarna och i tummen i vecka 6. Studieresultat för det primära effektmåttet och de sekundära nyckeleffektmåtten visas i tabellen nedan.

Primära och sekundära effektmått i vecka 6

	Botox 200 till 240 enheter (N = 64)	Placebo (N = 62)
Genomsnittlig förändring från baslinje i flexormuskeltonus i handleden på Ashworth-skalan^a	-1,7*	-0,5
Genomsnittlig poäng för Physician Global Assessment av behandlingssvar^b	1,8*	0,6
Genomsnittlig förändring från baslinje i flexormuskeltonus i fingrarna på Ashworth-skalan^a	-1,3*	-0,5
Genomsnittlig förändring från baslinje i flexormuskeltonus i tummen på Ashworth-skalan^a	-1,66*	-0,48

* Signifikant skillnad från placebo ($p < 0,05$)

^a Ashworth-skalan är en 5-gradig skala (0 [ingen ökning i muskeltonus], 1, 2, 3 och 4 [kroppsdelens är rigid i flexion eller extension]) som mäter styrkan som behövs för en extremitets ledrörelse. En minskning i grad beskriver förbättrad spasticitet.

^b Physician Global Assessment mätte svar på behandling genom att se hur patienten mätte på en skala från -4 = en mycket tydlig försämring till +4 = en mycket tydlig förbättring.

Fokal spasticitet i nedre extremiteterna i samband med stroke hos vuxna

Effekt och säkerhet för Botox vid behandling av spasticitet i nedre extremiteten utvärderades i en randomiserad, multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad studie randomiserade 468 patienter efter stroke (233 Botox och 235 placebo) med ankelspasticitet (Modified Ashworth Scale [MAS] ankelpoäng på minst 3). Stroke inträffade för minst 3 månader sedan. 300–400 enheter Botox eller placebo injicerades intramuskulärt i de för studien obligatoriska musklerna gastrocnemius, soleus och tibialis posterior, samt de valfria musklerna innefattande flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, flexor digitorum brevis, extensor hallucis och rectus femoris.

Primärt effektmått var genomsnittlig förändring från baslinjen i MAS-ankelpoäng vecka 4 och 6 och sekundärt nyckeleffektmått var genomsnittligt CGI (Physician Global Assessment of Response) vecka 4 och 6. Statistiskt och kliniskt signifikanta skillnader mellan Botox- och placebogruppen demonstrerades för det primära effektmåttet MAS och det sekundära nyckeleffektmåttet CGI. Dessa presenteras i tabellen nedan. För det primära effektmåttet genomsnittligt MAS-ankelpoäng vecka 4 och 6 sågs ingen förbättring från baslinjen i Botoxgruppen jämfört med placebo för patienter som var 65 år och äldre. Detta beror sannolikt på det låga antalet patienter.

Primära effektmått och sekundära nyckeleffektmått (ITT Populationen)

	Botox 300-400 enheter (ITT) (N=233)	Placebo (N=235)
Genomsnittlig förändring från baslinjen i MAS-poäng för plantar flexor i ankeln		
Medeltal för vecka 4 och 6	-0,8	-0,6
Genomsnittligt poäng för prövarens kliniska globala intryck		
Medeltal för vecka 4 och 6	0,9	0,7
Genomsnittlig förändring i MAS-poäng för flexor i tån		
FHaL medeltal för vecka 4 och 6	-1,02*	-0,6

FDL medeltal för vecka 4 och 6	-0,88	-0,77
Genomsnittlig förändring från baslinjen i MAS-poäng för plantar flexor i ankeln hos patienter	≥ 65 år N=60	≥ 65 år N=64
Medeltal för vecka 4 och 6	-0,7	-0,7

*Signifikant skillnad från placebo (p < 0,05)

ITT – intent-to-treat

I en annan multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk fas 3-studie utfördes på vuxna patienter efter stroke med spasticitet i nedre extremiteterna som påverkade fotleden. Totalt 120 patienter randomiserades till att få antingen Botox (n=58) (total dos på 300 enheter) eller placebo (n=62). Denna studie gällde uteslutande japanska patienter med Modified Ashworth Scale (MAS) ≥ 3 och i genomsnitt 6,5 år efter stroke.

Betydande förbättring jämfört med placebo observerades i det primära effektmåttet för den totala förändringen från baslinjen till vecka 12 i MAS ankelpoäng, som beräknades med hjälp av ytan under kurvan (AUC). Betydande förbättringar jämfört med placebo observerades också för den genomsnittliga förändringen från baslinjen i MAS ankelpoäng vid enskilda efterbehandlingsbesök vecka 4, 6 och 8. Andelen patienter (med minst en 1 grads förbättring) var också signifikant högre än i placebobebehandlade patienter vid dessa besök.

Botox-behandling var också förenad med betydande förbättringar enligt prövarens kliniska globala intryck (CGI) av funktionshinder (sekundärt effektmått, ingen multiplicitetsjustering) jämfört med placebo. Det fanns ingen kliniskt betydelsefull förbättring i funktion mätt med Physician's Rating Scale (PRS) och av gånghastighet.

Resultat från fas 3-studien presenteras nedan.

Primära effektmått och sekundära nyckleffektmått

	Botox (N=58)	Placebo (N=62)	p-värde
Genomsnittligt AUC i MAS-poäng			
AUC (dag 0 till vecka 12)	-8,5	-5,1	0,006
Genomsnittlig förändring från baslinjen i MAS-poäng			
Baslinje	3,28	3,24	
Vecka 1	-0,61	-0,52	0,222
Vecka 4	-0,88	-0,43	< 0,001
Vecka 6	-0,91	-0,47	< 0,001
Vecka 8	-0,82	-0,43	< 0,001
Vecka 12	-0,56	-0,40	0,240
Andel responders*			
Vecka 1	52,6 %	38,7 %	0,128
Vecka 4	67,9 %	30,6 %	< 0,001
Vecka 6	68,4 %	36,1 %	< 0,001
Vecka 8	66,7 %	32,8 %	< 0,001
Vecka 12	44,4 %	34,4 %	0,272

*Patienter med minst en 1-gradig förbättring från baslinjen i MAS-poäng

Motsvarande svarsfrekvens observerades vid förnyad behandling.

Kronisk migrän

Botox blockerar frisättningen av neurotransmittorer som är förknippade med uppkomst av smärta. Verkningsmekanismen för Botox vid symtomlindring av kronisk migrän är inte klarlagd. Prekliniska

och kliniska farmakodynamiska studier indikerar att Botox dämpar perifer sensibilisering, vilket eventuellt medför att även central sensibilisering hämmas.

De huvudsakliga resultaten från de poolade effektanalyserna efter två Botox-behandlingar administrerat med 12-veckors intervall från två kliniska fas 3-studier på kronisk migränpatienter, som under en 28 dagar lång baslinjeperiod hade åtminstone 4 episoder och ≥ 15 dagar med huvudvärk (med minst 4 timmars sammanhängande huvudvärk), där minst 50 % av dagarna var dagar med migrän/trolig migrän, visas i tabellen nedan:

Genomsnittlig förändring från baslinjen vecka 24	Botox n=688	Placebo n=696	p-värde
Frekvens av dagar med huvudvärk	-8,4	-6,6	p < 0,001
Frekvens av dagar med måttlig/svår huvudvärk	-7,7	-5,8	p < 0,001
Frekvens av dagar med migrän/trolig migrän	-8,2	-6,2	p < 0,001
% patienter med 50 % reduktion av dagar med huvudvärk	47 %	35 %	p < 0,001
Totala kumulativa timmar med huvudvärk på dagar med huvudvärk	-120	-80	p < 0,001
Frekvens av huvudvärksepisoder	-5,2	-4,9	p=0,009
Totalpoäng på Headache Impact Test (HIT-6)	-4,8	-2,4	p < 0,001

Även om studierna inte var utformade för att visa skillnader i undergrupper, verkade behandlingseffekten mindre i undergruppen manliga patienter (n=188) och icke-kaukasier (n=137) än i hela studiepopulationen.

BLÄSTÖRNINGAR

Överaktiv blåsa hos vuxna

Två dubbelblinda, placebokontrollerade, randomiserade, multicenter, 24 veckor långa kliniska studier i fas 3 utfördes på patienter med överaktiv blåsa och symptom på urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar. Totalt ingick 1 105 patienter, som inte fick adekvat behandling med minst en antikolinergisk behandling (otillräcklig respons eller biverkningar som inte kunde tolereras), och dessa randomiserades till att få antingen 100 enheter Botox (n=557) eller placebo (n=548).

I båda studierna observerades signifikanta förbättringar jämfört med placebo i förändringen från baslinjen i dagligt antal inkontinensepisoder till fördel för Botox (100 enheter) vid tidpunkten för det primära effektmåttet vecka 12 (baslinjen var 5,49 för Botox och 5,39 för placebo), inklusive andelen torra patienter. Med hjälp av behandlingsresponskalan (TBS, Treatment Benefit Scale), var proportionen patienter som rapporterade en positiv behandlingsrespons (deras tillstånd hade "förbättrats mycket" eller "förbättrats") signifikant högre i Botox-gruppen jämfört med placebogruppen i båda studier. Signifikanta förbättringar observerades, jämfört med placebo, även för den dagliga tätheten av episoder med miktion, trängning och nocturi. Volym som tömdes per miktion var också signifikant högre. Signifikanta förbättringar observerades i alla symptom på överaktiv blåsa från vecka 2.

Botox-behandlingen förknippades med signifikanta förbättringar, jämfört med placebo, i rapporterad hälsorelaterad livskvalitet som uppmättes i frågeformuläret I-QOL (Incontinence Quality of Life questionnaire) (inklusive undvikande och begränsande beteende, psykosociala konsekvenser och sociala hinder) och frågeformuläret KHQ (King's Health Questionnaire) (inklusive inverkan av inkontinens, rollbegränsningar, sociala begränsningar, fysiska begränsningar, personliga förhållanden, känslor, sömn/energi och allvarlighetsgrad/åtgärder för att hantera sina problem). Ingen övergripande skillnad i effektivitet efter Botox-behandling observerades mellan patienter ≥ 65 år jämfört med < 65 år.

Nedan presenteras resultaten från de sammanslagna pivotala studierna:

Primära och sekundära effektmått vid baslinjen och förändring från baslinjen i sammanslagna

pivotala studier:

	Botox 100 enheter (N=557)	Placebo (N=548)	p-värde
Urininkontinensfrekvens per dag*			
Genomsnittligt utgångsvärde	5,49	5,39	
Medelförändring vecka 2	-2,85	-1,21	< 0,001
Medelförändring vecka 6	-3,11	-1,22	< 0,001
Medelförändring vecka 12^a	-2,80	-0,95	< 0,001
Proportion med positiv behandlingsrespons med skala för fördel vid behandling (%)			
Vecka 2	64,4	34,7	< 0,001
Vecka 6	68,1	32,8	< 0,001
Vecka 12^a	61,8	28,0	< 0,001
Miktionsepisoder per dag			
Genomsnittligt utgångsvärde	11,99	11,48	
Medelförändring vecka 2	-1,53	-0,78	< 0,001
Medelförändring vecka 6	-2,18	-0,97	< 0,001
Medelförändring vecka 12^b	-2,35	-0,87	< 0,001
Trängningsepisoder per dag			
Genomsnittligt utgångsvärde	8,82	8,31	
Medelförändring vecka 2	-2,89	-1,35	< 0,001
Medelförändring vecka 6	-3,56	-1,40	< 0,001
Medelförändring vecka 12^b	-3,30	-1,23	< 0,001
I-QOL (inkontinens-livskvalitet), sammanlagda poäng			
Genomsnittligt utgångsvärde	34,1	34,7	
Medelförändring vecka 12^{bc}	+22,5	+6,6	< 0,001
KHQ (King's Health Questionnaire): Rollbegränsning			
Genomsnittligt utgångsvärde	65,4	61,2	
Medelförändring vecka 12^{bc}	-25,4	-3,7	< 0,001
KHQ (King's Health Questionnaire): Social begränsning			
Genomsnittligt utgångsvärde	44,8	42,4	
Medelförändring vecka 12^{bc}	-16,8	-2,5	< 0,001

* Andelen torra patienter (utan inkontinens) under vecka 12 var 27,1 % för Botox-gruppen och 8,4 % för placebogruppen. Andelen som uppnådde som minst en 75 % och 50 % minskning från baslinjen i inkontinensepisoder var 46,0 % och 60,5 % i Botox-gruppen jämfört med 17,7 % respektive 31,0 % i placebogruppen.

^a Ko-primära effektmått

^b Sekundära effektmått

^c Fördefinierad minimalt viktig förändring från baslinjen var +10 poäng för I-QOL och -5 poäng för KHQ

Medianvaraktigheten för respons efter Botox-behandling, baserat på patientbegäran av ny behandling, var 166 dagar (~24 veckor). Medianvaraktigheten för respons, baserat på patientbegäran av ny behandling hos patienter som fortsatte i den öppna förlängningsstudien och fick behandling med endast Botox 100 enheter (N=438), var 212 dagar (~30 veckor).

Även om endast ett begränsat antal patienter i åldern < 40 år (n=88, 8,0 %), icke-kaukasier (n=101, 9,1 % och män (n=135, 12,2 %) studerades i två fas 3-studier så stödde data från dessa subgrupper en positiv behandlingseffekt. En högre incidens av biverkningar från urinretention, residualurinvolym, och pollakiuri observerades hos män jämfört med kvinnor. Resultat för de ko-primära effektmåtten presenteras nedan:

Ko-primära effektmått vid baslinjen och förändring från baslinjen hos manliga patienter (poolade pivotala studier):

	Botox 100 enheter (N=61)	Placebo (N=74)	p-värde
Daglig frekvens av urininkontinensperioder			
Medel baslinjen	5,61	4,33	
Medelförändring vecka 12	-1,86	-1,23	0,612
Proportion med positivt behandlingsvar enligt Treatment Benefit Scale (%)			
Vecka 12	40,7	25,4	0,060

Sammanlagt 839 patienter utvärderades i en långsiktig öppen förlängningsstudie (n=758 kvinnor, n=81 män). Patienterna upplevde konsistent respons med nya behandlingar för alla effektmått. I subgruppen med 345 patienter (n=316 kvinnor, n=29 män), som nådde vecka 12 av behandlingscykel 3 så var medelminskningen av daglig frekvens av urininkontinens -3,0, -3,49 och -3,49 episoder vecka 12 efter den första, andra respektive tredje behandlingen med 100 enheter. Den motsvarande proportionen med ett positivt behandlingssvar på Treatment Benefit Scale var 63,6 %, 76,9 % respektive 77,3 %.

I de pivotala studierna utvecklade ingen av de 615 patienterna neutraliserande antikroppar vid provanalys. Hos patienter med provanalys från de pivotala fas-3 studierna och de öppna förlängningsstudierna utvecklade 0 av 954 patienter (0,0 %) neutraliserande antikroppar när de fick Botox 100 enheter, och 3 av 260 patienter (1,2 %) efter att ha fått ytterligare minst en 150-enhetsdos. En av dessa tre patienter fortsatte att uppleva klinisk effekt. Jämfört med den totala populationen behandlad med Botox hade patienter som utvecklade neutraliserande antikroppar generellt sett en kortare svarstid och fick därmed oftare behandling (se avsnitt 4.4).

Överaktiv blåsa hos pediatrika patienter

Det finns begränsade effektdata från en dubbelblind, randomiserad, klinisk multicenterstudie med parallella grupper (191622-137) av patienter i åldern 12 till 17 år med överaktiv blåsa med symptom på urininkontinens. Totalt 55 (av de planerade 108) patienter med otillräckligt svar på eller intolerans mot åtminstone ett antikolinergt läkemedel inkluderades i studien, vilket ledde till en otillräcklig provstorlek för att kunna dra några slutsatser om effektivitet i den här populationen. Patienterna randomiserades till att få 25 enheter, 50 enheter eller 100 enheter, utan att dosen översteg 6 enheter/kg kroppsvikt, med N = 18 för Botox 25 enheter, N = 17 för Botox 50 enheter och N = 20 för Botox 100 enheter. Patienterna fick anestetika före administrering av läkemedlet baserat på lokal praxis. Alla patienter fick allmän anestesi eller vaken sedering.

Resultat för primära och sekundära effektmått vid baslinjen och förändring från baslinjen i en dubbelblind klinisk studie med parallella grupper

	Botox 100 enheter N = 20	Botox 50 enheter N = 17	Botox 25 enheter N = 18	p-värde Botox 100 vs. 25 enheter	p-värde Botox 50 vs. 25 enheter
Daglig urin-inkontinens-frekvens på dagtid^a Genomsnittligt utgångsvärde Genomsnittlig förändring* vecka 12** (95 % KI)	3,6 -2,3 (-3,8; -0,9)	3,5 -1,0 (-2,6; 0,7)	5,3 -1,4 (-3,0; 0,2)	0,3802	0,7330
Andel patienter med minst 50 % minskning från baslinjen i daglig urin-inkontinens-frekvens på dagtid^b (%) vecka 12 ^c (95 % KI)	80,0 (56,3; 94,3)	47,1 (23,0; 72,2)	50,0 (26,0; 74,0)	0,0472	0,9924
Positiv behandlings-respons ("förbättrats mycket" eller "förbättrats")^b (%) vecka 12 ^c (95 % KI)	68,4 (43,5; 87,4)	70,6 (44,0; 89,7)	52,9 (27,8; 77,0)	0,6092	0,4824
Miktions-episoder per dag på dagtid^b Genomsnittligt utgångsvärde Genomsnittlig förändring* vecka 12** (95 % KI)	8,1 -1,0 (-3,0; 1;0)	8,5 0,3 (-1,7; 2,4)	11,2 -1,8 (-3,9; 0,2)	0,5743	0,1451
Trängnings-episoder per dag på dagtid^b Genomsnittligt utgångsvärde Genomsnittlig förändring* vecka 12** (95 % KI)	4,4 -2,2 (-4,1; -0,3)	5,4 -1,8 (-3,8; 0,2)	7,5 -1,9 (-3,9; 0,2)	0,8206	0,9604

KI = Konfidensintervall

* Förändring av minsta kvadrat (LS)-medelvärden från baslinjen, behandlingsskillnad, 95 % KI och p-värde baseras på en ANCOVA-modell med värdet vid baslinjen som kovariat och behandlingsgrupp som faktor. Värdena som överfördes från den senaste observationen användes för att analysera den primära effektvariabeln.

** Primär tidpunkt

a. Primär variabel

b. Sekundär variabel

c. P-värdena erhöles från ett Cochran-Mantel-Haenszel-test som stratifierades efter baslinjen inkontinensperioder med urineringssträngningar på dagtid (≤ 6 eller > 6). Exakt (Clopper-Pearson) 95 % KI konstrueras med binomialfördelning.

Av de 55 pediatrika patienter med negativt resultat för bindande antikroppar eller neutraliserande antikroppar vid baslinjen och åtminstone ett mätbart värde efter baslinjen i en randomiserad, dubbelblind studie utvecklade ingen av patienterna neutraliserande antikroppar efter administrering av 25–100 enheter Botox.

Urininkontinens hos vuxna på grund av neurogen överaktiv detrusor

Pivotala fas 3-studier

Två dubbelblinda, placebokontrollerade, randomiserade, multicenter fas 3-studier utfördes på patienter med urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor som antingen kunde kasta vatten spontant eller använde kateter. Totalt ingick 691 patienter med ryggmärgsskada eller multipel skleros och som inte fick adekvat behandling med minst ett antikolinergt läkemedel. Dessa patienter randomiserades till att få antingen 200 enheter Botox (n=227), 300 enheter Botox (n=223) eller placebo (n=241).

I båda fas 3-studierna observerades signifikanta förbättringar jämfört med placebo på den primära effektvariabeln i förändring från baslinjen i antalet inkontinensperioder per vecka till fördel för Botox (200 enheter och 300 enheter) vid tidpunkten för det primära effektmåttet i vecka 6, inklusive andelen torra patienter. Signifikanta förbättringar observerades i urodynamiska parametrar inklusive ökning av högsta cystometrisk kapacitet och minskning av högsta detrusortryck under den första ofrivilliga detrusorkontraktionen. Även signifikanta förbättringar observerades, jämfört med placebo, i rapporterad specifik hälsorelaterad livskvalitet hos patienter med inkontinens och som uppmättes i frågeformuläret I-QOL (inklusive undvikande och begränsande beteende, psykosociala konsekvenser och sociala hinder). Inga ytterligare fördelar med 300 enheter jämfört med 200 enheter Botox påvisades, och en gynnsammare säkerhetsprofil observerades med Botox 200 enheter.

Nedan presenteras resultaten från de sammanslagna pivotala studierna:

Primära och sekundära effektmått vid baslinjen och förändring från baslinjen i sammanslagna pivotala studier:

	Botox 200 enheter (N=227)	Placebo (N=241)	p-värde
Urininkontinensfrekvens per vecka*			
Genomsnittligt utgångsvärde	32,4	31,5	
Medelförändring vecka 2	-17,7	-9,0	p<0,001
Medelförändring vecka 6^a	-21,3	-10,5	p<0,001
Medelförändring vecka 12	-20,6	-9,9	p<0,001
Högsta cystometrisk kapacitet (ml)			
Genomsnittligt utgångsvärde	250,2	253,5	
Medelförändring vecka 6^b	+153,6	+11,9	p<0,001
Högsta detrusortryck under 1:a ofrivilliga detrusorkontraktion (cmH₂O)			
Genomsnittligt utgångsvärde	51,5	47,3	
Medelförändring vecka 6^b	-32,4	+1,1	p<0,001

Totaluppmätt livskvalitet vid inkontinens^{c,d}			
Genomsnittligt utgångsvärde	35,37	35,32	
Medelförändring vecka 6^b	+25,89	+11,15	p<0,001
Medelförändring vecka 12	+28,89	+8,86	p<0,001

* Andelen torra patienter (utan inkontinens) under vecka 6 var 37 % i gruppen som fick 200 enheter Botox och 9 % med placebo. Andelen som uppnådde som minst en 75 % minskning från baslinjen i inkontinensepisoder var 63 % respektive 24 %. Andelen som uppnådde som minst en 50 % minskning från baslinjen var 76 % respektive 39 %.

^a Primärt effektmått

^b Sekundära effektmått

^c Totalpoängen för I-QOL sträcker sig från 0 (mest problem) till 100 (inga problem alls).

^d Förspecificerad minsta viktiga skillnad (MID) för totalpoängen för I-QOL var 8 poäng baserat på MID beräknat till 4-11 poäng rapporterades hos patienter med neurogen överaktiv detrusor i de pivotala studierna.

Medianvaraktigheten för respons i de två pivotala studierna, baserat på patientbegäran om ny behandling, var 256-295 dagar (36-42 veckor) för gruppen med en dos på 200 enheter jämfört med 92 dagar (13 veckor) med placebo. Medianvaraktigheten för respons, baserat på patientbegäran om ny behandling, hos patienter som fortsatte i den öppna förlängningsstudien och som fick behandling med endast Botox 200 enheter (N=174), var 253 dagar (~36 veckor).

Patienterna fick konsekvent respons på ny behandling för alla effektmått.

I de pivotala studierna utvecklade ingen av de 475 patienterna med neurogen överaktiv detrusor neutraliserande antikroppar vid provanalys. Hos patienter med provanalys under utvecklingsprogrammet (inklusive den öppna förlängningsstudien) utvecklades neutraliserande antikroppar hos 3 av 300 patienter (1,0 %) efter att ha fått doser med endast Botox 200 enheter, och hos 5 av 258 patienter (1,9 %) efter att ha fått minst en dos med 300 enheter. Fyra av dessa åtta patienter fortsatte att uppleva klinisk effekt. Jämfört med den totala populationen behandlad med Botox hade patienter som utvecklade neutraliserande antikroppar generellt sett en kortare svarstid och fick därmed oftare behandling (se avsnitt 4.4).

Studie efter marknadsföringsgodkännandet

En placebokontrollerad, dubbelblind studie efter godkännandet utfördes på patienter med multipel skleros (MS) med urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor, som inte var tillräckligt stabila på minst ett antikolinergikum och inte var kateteriserade vid baslinjen. Dessa patienter randomiserades till att få antingen 100 enheter Botox (N=66) eller placebo (N=78).

Signifikant förbättring jämfört med placebo i den primära effektvariabeln avseende förändring från baslinjen i antalet inkontinensepisoder per dag, sågs för Botox (100 enheter) vid den primära tidpunkten för effekt vecka 6, inklusive procentandelen torra patienter. Signifikant förbättring i urodynamiska parametrar och "Incontinence Quality of Life" (I-QOL) frågeformulär, inklusive undvikande/begränsat beteende, psykosocial påverkan och social förlägenhet observerades också.

Resultat från studien efter marknadsföringsgodkännande redovisas nedan:

Primära och sekundära effektmått vid baslinjen och förändring från baslinjen i en studie efter godkännandet av Botox 100 enheter hos MS patienter som inte var kateteriserade vid baslinjen:

	Botox 100 enheter (N=66)	Placebo (N=78)	p-värde
Urininkontinensfrekvens per dag*			
Genomsnittligt utgångsvärde	4,2	4,3	
Medelförändring vecka 2	-2,9	-1,2	p<0,001
Medelförändring vecka 6^a	-3,3	-1,1	p<0,001
Medelförändring vecka 12	-2,8	-1,1	p<0,001

Högsta cystometriska kapacitet (ml) Genomsnittligt utgångsvärde Medelförändring vecka 6^b	246,4 +127,2	245,7 -1,8	p<0,001
Högsta detrusortryck under 1:a ofrivilliga detrusorkontraktion (cmH₂O) Genomsnittligt utgångsvärde Medelförändring vecka 6^b	35,9 -19,6	36,1 +3,7	p=0,007
Totaluppmätt livskvalitet vid inkontinens^{c,d} Genomsnittligt utgångsvärde Medelförändring vecka 6^b Medelförändring vecka 12	32,4 +40,4 +38,8	34,2 +9,9 +7,6	p<0,001 p<0,001

* Andelen torra patienter (utan inkontinens) under vecka 6 var 53,0 % i gruppen som fick 100 enheter Botox och 10,3 % med placebo.

^a Primärt effektmått

^b Sekundära effektmått

^c Total poängen för I-QOL sträcker sig från 0 (mest problem) till 100 (inga problem alls).

^d Förspecifierad minsta viktiga skillnad (MID) för totalpoängen för I-QOL var 11 poäng baserat på MID beräknat till 4-11 poäng hos patienter med neurogen överaktiv detrusor.

Medianvaraktigheten för respons i studien, baserat på patientbegäran om ny behandling, var 362 dagar (~52 veckor) för gruppen Botox 100 enhetsdoser jämfört med 88 dagar (~13 veckor) för placebo.

Neurogen överaktiv detrusor hos pediatrika patienter

En klinisk, dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie med jämförelsegrupp (191622-120) utfördes på patienter som var mellan 5 och 17 år, hade urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor förknippad med ett neurologiskt tillstånd och som använde ren intermittent katetrisering. Totalt 113 patienter (varav 99 hade spinal dysrafi, såsom spina bifida, 13 hade ryggmärgsskada och 1 hade transversell myelit) med otillräckligt svar på eller intolerans mot åtminstone ett antikolinergt läkemedel randomiserades till att få 50 enheter, 100 enheter eller 200 enheter, utan att dosen översteg 6 enheter/kg kroppsvikt. Patienter vars dos understeg den randomiserade dosen på grund av den maximala gränsen på 6 enheter/kg kroppsvikt placerades i den närmaste dosgruppen för analys; N = 38, N = 45, och N = 30 för 50 enheter Botox, 100 enheter Botox respektive 200 enheter Botox. Patienter fick anestetika före administrering av läkemedlet på grund av åldern och enligt lokal praxis. 109 patienter (97,3 %) genomgick allmän anestesi eller vaken sedering (krav för patienter < 12 år) och 3 patienter (2,7 %) fick lokalbedövning (endast tillåtet för patienter ≥ 12år).

Daglig urininkontinensfrekvens på dagtid, urinvolym vid första katetriseringen på morgonen samt högsta detrusortrycket under lagringsfasen (cmH₂O) vid baslinjen och förändring från baslinjen i en dubbelblind, klinisk studie med jämförelsegrupp

	Botox 200 enheter (N = 30)	Botox 100 enheter (N = 45)	Botox 50 enheter (N = 38)	p- värde*	p- värde*
				Botox 200 vs. 50 enheter	Botox 100 vs. 50 enheter
Daglig urininkontinensfrekvens på dagtid^a					
Genomsnittligt utgångsvärde (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Medelförändring* vecka 2	-1,1	-1,0	-1,2		

Medelförändring vecka 6** (95 % KI)	-1,3 (-1,8; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	0,9123	0,9949
Medelförändring* vecka 12	-0,9	-1,4	-1,2		
Urinvolym vid första katetriseringen på morgonen (ml)^b					
Genomsnittligt utgångsvärde (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Medelförändring* vecka 2	63,2	29,4	31,6		
Medelförändring vecka 6** (95 % KI)	87,5 (52,1; 122,8)	34,9 (7,9; 61,9)	21,9 (-7,2; 51,1)	0,0055	0,5117
Medelförändring* vecka 12	45,2	55,8	12,9		
Högsta detrusortryck under lagringsfasen (cmH₂O)^b					
Genomsnittligt utgångsvärde (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Medelförändring* vecka 6** (95 % KI)	-27,3 (-36,4; - 18,2)	-20,1 (-27,3 - 12,8)	-12,9 (-20,4; - 5,3)	0,0157	0,1737

KI = Konfidensintervall, SD = Standardavvikelse* Förändring av minsta kvadrat (LS)-medelvärden och 95 % KI och p-värden baserar sig på en ANCOVA-modell med värdet vid baslinjen som kovariat och behandlingsgrupp, ålder (< 12 år eller ≥ 12 år), urininkontinensfrekvens på dagtid (≤ 6 eller > 6) vid baslinjen och antikolinerg behandling (ja/nej) vid baslinjen som faktorer.

** Primär tidpunkt

^a Primärt effektmått

^b Sekundära effektmått

Baserat på patientens begäran om ny behandling var medianlängden för svar i denna studie 214,0 (31 veckor), 169,0 (24 veckor) och 207 dagar (30 veckor) för 50 enheter Botox, 100 enheter Botox respektive 200 enheter Botox.

Av 99 pediatrika patienter med negativt resultat för bindande antikroppar eller neutraliserande antikroppar vid baslinjen och åtminstone ett mätbart värde i en randomiserad dubbelblind studie och i en dubbelblind förlängningsstudie utvecklade ingen av patienterna neutraliserande antikroppar efter administrering av 50–200 enheter Botox.

AXILLÄR HYPERHIDROS

Primär hyperhidros i axillerna

En klinisk, dubbelblind multicenterstudie utfördes på patienter som hade ständiga besvär av bilateral primär axillär hyperhidros, definierad som en spontan svettproduktion i vila på minst 50 mg i varje axill under 5 minuter vid gravimetrisk mätning vid baslinjen. Trehundratjugo patienter randomiserades till att få antingen 50 enheter Botox (n=242) eller placebo (n=78). De som svarade på behandlingen definierades som patienter som uppvisade minst 50 % reduktion från baslinjen av axillär svettning. Vid den primära effektutvärderingen 4 veckor efter injektion, var responsfrekvensen i Botox-gruppen

93,8 % jämfört med 35,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Incidensen av patienter som svarade på behandlingen bland de Botox-behandlade patienterna fortsatte att vara signifikant högre ($p < 0,001$) än bland placebobehandlade patienter vid alla undersökningstillfällen upp till 16 veckor efter behandlingsstart.

Till en öppen uppföljningsstudie rekryterades 207 lämpliga patienter som fick upp till 3 Botox-behandlingar. Sammantaget fullföljde 174 patienter de totalt 16 månaderna för de båda studierna kombinerade (4 månaders dubbelblind studie och 12 månaders öppen fortsättningsstudie). Incidensen för den kliniska responsen vid vecka 16 efter den första ($n=287$), andra ($n=123$) och tredje ($n=30$) behandlingen var 85,0 %, 86,2 % respektive 80 %. Den genomsnittliga effektdurationen, baserat på singeldosstudien och den öppna fortsättningsstudien, var 7,5 månader efter det första behandlingstillfället. För 27,5 % av patienterna kvarstod dock effekten 1 år eller mer.

Erfarenhet från kliniska prövningar av användning av Botox för primär hyperhidros i axillerna hos ungdomar mellan 12 och 18 år är begränsad. En enstaka, ettårig, okontrollerad säkerhetsstudie med upprepade dosering har utförts på amerikanska ungdomar mellan 12 och 17 år ($n=144$) med allvarlig primär hyperhidros i axillerna. Deltagarna var primärt flickor (86,1 %) och av kaukasisk härkomst (82,6 %). Deltagarna behandlades med en dos på 50 enheter per axill och en total dos på 100 enheter per patient per behandling. Det har dock inte utförts några dosstudier på ungdomar och någon dosrekommendation kan därför inte ges. Effekt och säkerhet av Botox i denna åldersgrupp har därför inte kunnat säkerställas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper för den aktiva substansen:

Distributionsstudier på råttor indikerar långsam diffusion av ^{125}I -botulinum neurotoxin A komplex efter injektion i gastrocnemius, följt av snabb systemisk metabolism och utsöndring via urin. Mängden av radioaktivt märkt substans i muskeln minskade med en halveringstid på ungefär 10 timmar. Vid injektionsstället var radioaktiviteten bunden till stora proteinmolekyler, medan den i plasman var bunden till små molekyler, vilket tyder på snabb systemisk metabolism av substratet. Inom 24 timmar efter dosering hade 60 % av radioaktiviteten utsöndrats via urinen. Toxin metaboliseras förmodligen av proteaser varefter de molekyllära komponenterna återvinns via normala metaboliska transportvägar.

Klassiska absorptions-, distributions-, metabolism- och eliminationsstudier med den aktiva substansen har inte utförts på grund av produktens egenskaper.

Egenskaper vid användning hos patienter:

Troligen förekommer en mindre systemisk distribution av terapeutiska Botox-doser. Kliniska studier, med enkelfiber-elektromyografi, har visat ökad elektrofysiologisk neuromuskulär aktivitet i muskler belägna långt från injektionsstället, utan att detta åtföljts av några kliniska tecken eller symtom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionsstudier

När dräktiga möss, råttor och kaniner gavs intramuskulära Botox-injektioner under den organbildande perioden, var den högsta dos som ej gav några negativa effekter på fosterutvecklingen (NOAEL) 4, 1 respektive 0,125 enheter/kg. Högre doser resulterade i reduktion av fostrets kroppsvikt och/eller försenad benbildning och för kanin kunde missfall noteras.

Fertilitet och reproduktion

NOAEL avseende reproduktion efter i.m. injektion av Botox var 4 enheter/kg hos hanråttor och 8 enheter/kg hos honråttor. Högre doser var förknippade med en dosberoende sänkning av fertiliteten. Förutsatt att befruktning inträffade fanns det inga negativa effekter på antal eller livsduglighet hos

embryon avlade av behandlade han- eller honrättor.

Övriga studier

Förutom reproduktionstoxikologin har följande prekliniska säkerhetsstudier genomförts med Botox: Akut toxicitet, toxicitet efter upprepad injektion, lokal tolerans, mutagenicitet, antigenicitet, blandbarhet med humant blod. Dessa studier avslöjade ingen speciell risk för människa vid kliniskt relevanta doser.

I en studie där unga rättor fick intramuskulär injektion av Botox varannan vecka i 3 månader från postnatal dag 21 med doser på 8, 16 eller 24 enheter/kg, observerades förändringar i benstorlek/-geometri relaterat till minskning av bentäthet och benmassa sekundärt till ringa användning av extremitet, brist på muskelsammandragning och minskning av ökning av kroppsvikten. Förändringarna var mindre allvarliga vid lägsta testade dos, med tecken på reverserbarhet vid alla dosnivåer. Dosen hos unga djur (8 enheter/kg) som inte gav upphov till toxiska effekter liknar den maximala dosen för vuxna (400 enheter) och är lägre än den maximala pediatrika dosen (340 enheter) baserad på kroppsvikt (kg).

Ingen systemisk toxicitet observerades efter en enstaka injektion på <50 enheter/kg Botox i detrusorn hos rättor. För att simulera oavsiktlig injektion administrerades en enstaka dos med Botox (~7 enheter/kg) i prostatiska uretra och proximala rektum, sädesblåsan och urinblåsväggen eller livmodern hos apor (~3 enheter/kg) utan kliniska biverkningar. I en studie med upprepad dos i detrusorn (4 injektioner) under 9 månader observerades ptos vid 24 enheter/kg och dödsfall observerades vid doser ≥ 24 enheter/kg. Degeneration/regeneration av myofiber observerades i skelettmuskler hos djur som gavs en dos på 24 enheter/kg. Dessa myopatiska förändringar ansågs som sekundära effekter till systemisk exponering. Degeneration av myofiber observerades hos ett djur som gavs en dos på 12 enheter/kg. Det här djurets skada hade minimal svårighetsgrad och ansågs inte ha samband med några kliniska manifestationer. Det kunde inte med säkerhet fastställas om det hade något samband med Botox-behandlingen. Dosen på 12 enheter/kg motsvarar en tre gånger större exponering för Botox än den rekommenderade kliniska dosen på 200 enheter för urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor (baserad på person med en vikt på 50 kg).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin
Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Styrkebestämningar har visat att produkten kan förvaras i upp till 5 dagar vid 2°C-8°C efter beredning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C-8°C, om inte beredning/spädning (etc.) har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C) eller i djupfryst tillstånd (-5°C till -20°C).

Förvaringsanvisningar för läkemedel efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Botox 50 Allergan-enheter

Injektionsflaska av klart typ I-glas med nominell kapacitet på 5 ml, försedd med gummikork av klorbutyl och barnsäker aluminiumförsegling.

Botox 100 Allergan-enheter och Botox 200 Allergan-enheter

Injektionsflaska av klart typ I-glas med nominell kapacitet på 10 ml, försedd med gummikork av klorbutyl och barnsäker aluminiumförsegling.

Varje förpackning av Botox 50 Allergan-enheter innehåller en, två, tre, sex eller tio injektionsflaskor.

Varje förpackning av Botox 100 Allergan-enheter innehåller en, två, tre, sex eller tio injektionsflaskor.

Varje förpackning av Botox 200 Allergan-enheter innehåller en, två, tre, sex eller tio injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av injektionslösningen och färdigställande av injektionssprutan bör ske över pappershanddukar med plastunderlägg för att fånga upp eventuellt spill.

Botox får enbart lösas upp med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel. Lämplig mängd spädningsvätska dras upp i en injektionsspruta. Se nedan för spädningsinstruktioner.

Spädningsstabell för **Botox 50, 100 och 200 Allergan-enheters** injektionsflaskor för **alla** indikationer utom blåsstörningar:

	Injektionsflaska med 50 enheter	Injektionsflaska med 100 enheter	Injektionsflaska med 200 enheter
Resultaterande dos (enheter/ 0,1 ml)	Mängd tillsatt spädningsvätska* till en injektionsflaska med 50 enheter	Mängd tillsatt spädningsvätska* till en injektionsflaska med 100 enheter	Mängd tillsatt spädningsvätska* till en injektionsflaska med 200 enheter
20 enheter	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 enheter	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 enheter	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 enheter	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 enheter	4 ml	8 ml	N/A

* steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel

Överaktiv blåsa:

För att underlätta beredningen rekommenderas att en injektionsflaska med 100 enheter eller två injektionsflaskor med 50 enheter används.

Spädningsinstruktioner för två injektionsflaskor med 50 enheter	- Bered två injektionsflaskor Botox 50 Allergan-enheter med 5 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel i var och en av flaskorna och blanda försiktigt. - Dra upp 5 ml från var och en av injektionsflaskorna i en 10 ml-spruta.
---	---

Spädningsinstruktioner för en injektionsflaska med 100 enheter	• Bered en injektionsflaska Botox 100 Allergan-enheter med 10 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel och blanda försiktigt. • Dra upp 10 ml från injektionsflaskan i en 10 ml-spruta.
Spädningsinstruktioner för en injektionsflaska med 200 enheter	• Bered en injektionsflaska Botox 200 Allergan-enheter med 8 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel och blanda försiktigt. • Dra upp 4 ml från injektionsflaskan i en 10 ml-spruta. • Slutför beredningen genom att tillsätta 6 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel i 10 ml-sprutan och blanda försiktigt.

Denna 10 ml-spruta innehåller nu totalt 100 enheter färdigberedd Botox. Använd sprutan omedelbart efter beredning. Kassera eventuell oanvänd natriumkloridlösning.

Den här produkten är enbart för engångsbruk och all oanvänd beredd produkt ska kasseras.

Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor:

För att underlätta beredningen rekommenderas att en injektionsflaska med 200 enheter eller två injektionsflaskor med 100 enheter används.

Spädningsinstruktioner för fyra injektionsflaskor med 50 enheter	• Bered fyra injektionsflaskor Botox 50 Allergan-enheter med 3 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel i var och en av injektionsflaskorna och blanda försiktigt. • Dra upp 3 ml från den första injektionsflaskan och 1 ml från den andra injektionsflaskan i en 10 ml-spruta. • Dra upp 3 ml från den tredje injektionsflaskan och 1 ml från den fjärde injektionsflaskan i en annan 10 ml-spruta. • Dra upp resterande 2 ml från den andra och fjärde injektionsflaskan i en tredje 10 ml-spruta. • Slutför beredningen genom att tillsätta 6 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel i var och en av de tre 10 ml-sprutorna och blanda försiktigt.
Spädningsinstruktioner för två injektionsflaskor med 100 enheter	• Bered två injektionsflaskor Botox 100 Allergan-enheter med 6 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel i var och en av injektionsflaskorna och blanda försiktigt. • Dra upp 4 ml från varje injektionsflaska i var och en av de två stycken 10 ml-sprutor. • Dra upp resterande 2 ml från varje injektionsflaska i en tredje 10 ml-spruta. • Slutför beredningen genom att tillsätta 6 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel i var och en av de tre 10 ml-sprutorna och blanda försiktigt.
Spädningsinstruktioner för en injektionsflaska med 200 enheter	• Bered en injektionsflaska Botox 200 Allergan-enheter med 6 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel och blanda försiktigt. • Dra upp 2 ml från injektionsflaskan i var och en av tre stycken 10 ml-sprutor. • Slutför beredningen genom att tillsätta 8 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) utan konserveringsmedel i var och en av de tre 10 ml-sprutorna

	och blanda försiktigt.
--	------------------------

De tre 10 ml-sprutorna innehåller nu totalt 200 enheter färdigberedd Botox. Använd sprutorna omedelbart efter beredning. Kassera eventuell oanvänd natriumkloridlösning.

Om olika flaskstorlekar av Botox används som del av en injektionsbehandling måste försiktighet iakttas så att korrekt mängd spädningsvätska används för att lösa ett specifikt antal enheter per 0,1 ml. Mängden spädningsvätska varierar mellan Botox 50 Allergan-enheter, Botox 100 Allergan-enheter och Botox 200 Allergan-enheter. Varje spruta ska märkas i enlighet med detta.

Då Botox denatureras av skumbildning eller liknande häftig omrörning, ska spädningsvätskan sprutas in i injektionsflaskan försiktigt. Injektionsflaskan ska kasseras om den inte innehåller ett vakuum som drar lösningen in i injektionsflaskan. Färdigberedd Botox är en klar, färglös till svagt gul lösning utan partiklar. Före användning ska man kontrollera visuellt att den färdigblandade lösningen är en klar vätska som inte innehåller partiklar. Efter beredning i injektionsflaskan kan Botox förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i upp till 24 timmar före användning. Om Botox ytterligare utspädes i en spruta för injektion i detrusorn, ska den användas omedelbart. Denna produkt är enbart avsedd för engångsbruk och all oanvänd lösning ska kasseras.

För säker destruktion ska oanvända injektionsflaskor spädas med en liten mängd vatten och därefter autoklaveras. Alla använda injektionsflaskor, sprutor och spill etc. ska autoklaveras eller också inaktiveras kvarvarande Botox under 5 minuter med hjälp av utspädd hypokloritlösning (0,5 %).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie AB
Hagaplan 4
113 68 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Botox 50 Allergan-enheter: 27639
Botox 100 Allergan-enheter: 16116
Botox 200 Allergan-enheter: 43372

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Botox 50 Allergan-enheter: 2000-06-16 / 2020-07-06
Botox 100 Allergan-enheter: 2000-06-16 / 2020-07-06
Botox 200 Allergan-enheter: 2010-04-29/2020-07-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-14