KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BOTOX® 200 U. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
OnabotulinumtoksinA*, 200 Allergan ünitesi/flakon.

*Botulinum toksini *Clostridium Botulinum*'dan elde edilmektedir. Botulinum toksin üniteleri farklı bir üründen diğerine çevrilemez.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 1,8 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon çözeltisi için toz.
Beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BOTOX®, aşağıdaki tabloların tedavisi için endikedir:

Nörolojik bozukluklar:

- 2 yaş ve üzeri çocuklarda;
  - Ambulatuar pediyatrik serebral palsi hastalarında, spastisiteye bağlı dinamik equinus ayak deformitesi ile ilişkili fokal spastisitede

- Erişkinlerde ve 12 yaş üstü çocuklarda;
  - Blefarospazm, hemifasyal spazm ve ilişkili fokal distoniler
  - Strabismus

- Erişkinlerde;
  - Servikal distoni (spazmodik tortikolis)
  - İnme sonrası gözlenen el bileği ve el fokal spastisite
  - İnme sonrası gözlenen ayak bileği fokal spastisitesi
  - Kronik migreni (her ay en az 8 günü migren şeklinde olan, en az 15 gün süreyle baş ağrıları) olan erişkinlerde baş ağrılarının profilaksisi
    Kronik migren yanı sıra aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı olan hastalarda en az iki ay süre ile profilaksisiz ve profilaksili tedavi dönemine rağmen (kötü ilaç kullanımının bırakılması ve medikal tedavi) baş ağrılarının geçmediği hastalarda baş ağrılarının profilaksisi

Mesane bozuklukları:

- Erişkinlerde;
  - Antikolinerjik ilaçlarla yeterli yanıt alınamayan veya bu ilaçları tolere edemeyen erişkinlerde, sıkışma tipi üriner inkontinans, sıkışma ve sık idrar semptomları olan aşırı aktif mesanenin tedavisinde endikedir.
  - Kronik dönemde (spinal şok sonrası dönem) subservikal omurilik hasarı veya multipl skleroza bağlı nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan erişkinlerde üriner inkontinans

Deri ve deri apendaj bozuklukları:

- Erişkinlerde;
  - Aksillada günlük yaşam aktivitelerini etkileyen ve topikal tedaviye dirençli olan, inatçı şiddetli primer hiperhidroz tedavisinde endikedir.

Fasiyal dinamik çizgi tedavisi:
BOTOX®, erişkin hastalarda, aşağıdaki yüz çizgileri hastanın psikolojisini önemli oranda etkiliyorsa, bu görünümlerin geçici olarak tedavisinde endikedir:

- Kaşlar maksimum derecede çatık iken, orta ile ileri derecede glabellar çizgiler (kaşlar arasındaki vertikal çizgiler) ve/veya,
- Maksimum gülümsemede görülen orta ile ileri derecede lateral kantal çizgiler (kaz ayağı çizgileri) ve/veya,
- Maksimum kaş kaldırma sırasında görülen orta ile şiddetli derecede alın çizgileri.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi/Uygulama şekli:

Her endikasyon için ilgili bölüm dikkate alınmalıdır.

Botulinum toksin üniteleri farklı bir üründen diğerine çevrilemez. Allergan ünitesi olarak önerilen dozlar, başka botulinum toksini preparatlarından farklıdır.

Önemli bilgi:
Bir enjeksiyon prosedürü için farklı dozda BOTOX® kullanılacaksa, seyreltme sırasında 0,1 ml başına belirli ünite oluşturmak için doğru miktarda seyreltici kullanılmasına özen gösterilmelidir. Seyreltici miktarı BOTOX® 50U, BOTOX® 100U ve BOTOX® 200U arasında değişkenlik göstermektedir. Her şırınga uygun bir şekilde etiketlenmelidir.

Flakonların seyreltilmesi, kullanımı, işlenmesi ve bertaraf edilmesi konusundaki talimatlar için bölüm 6.6'ya bakılmalıdır.

Uygulama şekli:

Her endikasyon için ilgili uygulama talimatına bakılmalıdır.

BOTOX® tüm endikasyonlarında ilgili branşlarda uzmanlık sahibi doktorlar tarafından uygulanmalıdır.

Elektromiyografi rehberliği enjeksiyon hassasiyetini artırabilir. Enjeksiyon iğnesinin ucu tarafından kaydedilen elektrik aktivitesi, iğneyi hedef kas içerisinde pozisyonlandırırken bir rehber olarak kullanılır. Bu rehberlik strabismus tedavisi için zorunludur.

BOTOX®, sulandırılarak hazırlandıktan sonra, her hastada yalnızca bir enjeksiyon uygulama seansı için kullanılmalıdır.

Bütün endikasyonlar için genel olarak geçerli optimum doz düzeyleri ve kas başına enjeksiyon bölgelerinin sayısı belirlenmemiştir. Dolayısıyla bu gibi durumlarda, doktor tarafından bireysel tedavi rejimleri planlanmalıdır. Optimum doz düzeyleri titrasyon yoluyla belirlenmeli, ancak önerilen maksimum doz aşılmamalıdır.

Glabellar çizgiler için, her enjeksiyon bölgesi başına önerilen enjeksiyon hacmi 0,1 ml'dir. Aynı zamanda bölüm 6.6'daki seyreltme tablosuna da bakılmalıdır.

Glabellar çizgiler, maksimum gülümsemede görülen lateral kantal çizgiler (kaz ayağı çizgileri) veya maksimum kaş kaldırma sırasında görülen alın çizgilerini tedavi etmek için ilgili kaslara enjekte edilirken, BOTOX®'un bir kan damarı içine enjekte edilmediğinden emin olunmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Bu yüz çizgileri için tedavi aralıkları üç aydan daha sık olmamalıdır.

Nörolojik bozukluklar:

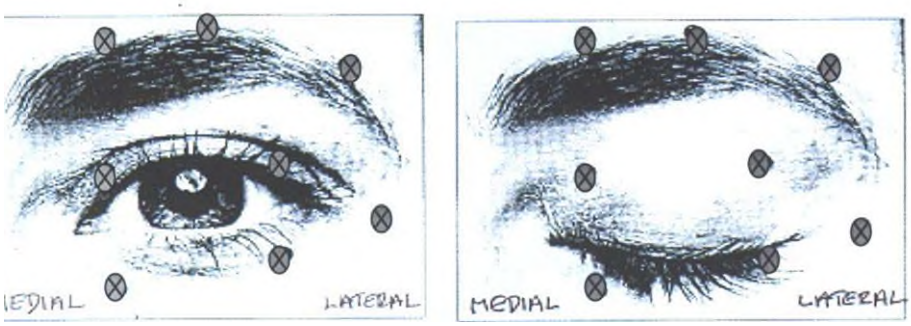
Pediyatrik serebral palsiyle ilişkili fokal spastisite

Tavsiye edilen iğne:	Steril 23-26 gauge/0,6–0,45 mm iğne
Uygulama talimatı:	Doz bölünerek, tutulan *gastrocnemius* kasının *medial* ve *lateral* başlarına tek enjeksiyonlar şeklinde uygulanır
Tavsiye edilen doz:	Hemipleji: Önerilen toplam başlangıç dozu, tutulan uzuvda 4 ünite/kg'dır. Dipleji: Önerilen toplam başlangıç dozu, tutulan uzuvlar arasında bölünerek 6 ünite/kg'dır.
Maksimum toplam doz:	200 ünite
Ek bilgi:	Klinik gelişim genel olarak, enjeksiyondan sonraki ilk iki hafta içerisinde ortaya çıkar. Tekrar dozları bir önceki enjeksiyonun klinik etkisi azaldığında uygulanmalı, ancak üç ayda birden daha sık olmamalıdır. Doz rejiminin, tedavi seansları arasında en az altı ay olacak şekilde uyarlanması mümkün olabilir.

Blefarospazm/hemifasyal spazm

Tavsiye edilen iğne:	Steril 27-30 gauge/0,4 – 0,3 mm iğne
Uygulama talimatı:	Elektromiyografi rehberliği gerekli değildir.
Tavsiye edilen doz:	Önerilen başlangıç dozu 1,25 - 2,5 ünitedir ve üst göz kapağında *medial* ve *lateral orbicularis oculi*'ye ve alt göz kapağında *lateral orbicularis oculi*'ye enjekte edilir. Kaş alanındaki ek bölgeler olan *lateral orbicularis* ve yüzün üst bölgesine de, eğer bu bölgelerdeki spazmlar görmeyi etkiliyor ise, enjeksiyon yapılabilir. Aşağıdaki

şekillerde (Şekil 1) enjeksiyon yapılabilecek olası bölgeler gösterilmektedir.



Şekil 1

Maksimum toplam doz: Başlangıç dozu bir göz için 25 üniteyi aşmamalıdır. Blefarospazm tedavisinde toplam doz 12 haftada bir 100 üniteyi aşmamalıdır.

Ek bilgi: *Levator palpebrae superioris* yakınlarına enjeksiyon yapmaktan kaçınılması, pitozis komplikasyonunu azaltabilir. Alt göz kapağının medyaline enjeksiyon yapmaktan kaçınılması, *inferior oblique* içine difüzyonu azaltarak, diplopi komplikasyonunu azaltabilir.

Genel olarak, enjeksiyonların etki başlangıcı üç gün içerisinde görülür ve tedavi sonrası bir ile iki haftada doruk düzeye ulaşılır. Her bir tedavi yaklaşık üç ay kalıcı olur, sonrasında prosedür ihtiyaca göre tekrarlanabilir. Eğer başlangıç tedavisine alınan yanıt yetersiz bulunmuşsa, tekrarlanan tedavi seanslarında doz iki katına kadar artırılabilir. Ancak, bölge başına 5 üniteden daha fazla enjekte edilmesinden sağlanan yararın az olduğu görülmektedir. Olağan halde, üç ayda birden daha sık tedavi uygulamasından ek bir yarar elde edilmez.

Hemifasyal spazmı ya da VII. sinir bozuklukları olan hastalar unilateral blefarospazmdaki gibi tedavi edilmelidir; etkilenen diğer yüz kaslarına (örn. zygomaticus major, orbicularis oris gibi) ihtiyaca göre enjeksiyon yapılmalıdır.

Strabismus

Tavsiye edilen iğne: Steril 27 gauge/40 mm iğne

Uygulama talimatı: 2,5 ünite/0,1 ml içeren bir çözelti hazırlanır. Elektromiyografi rehberliği gereklidir. BOTOX® ekstra-oküler kaslar içine enjekte edilir. Gözün BOTOX® enjeksiyonuna hazırlanması için, enjeksiyondan birkaç dakika önce, birkaç damla lokal anestezik ve oküler dekonjestan uygulanmalıdır.

Tavsiye edilen doz: Başlangıç dozları: Hafif sapmaların tedavisi için en düşük dozlar, daha belirgin sapmalarda ise daha yüksek dozlar kullanılmalıdır.

Vertikal kaslar için ve 20 prizm diyoptriden düşük horizontal

strabismus için: Herhangi bir kas tipinde 1,25 - 2,5 ünite (0,05 ile 0,1 ml).
20 ile 50 prizm diyoptri arası horizontal strabismus için: Herhangi bir kas tipinde 2,5 ile 5 ünite (0,1 ile 0,2 ml).

Bir ay ya da daha uzun süren inatçı eksternal okülomotor sinir felci için: *Medial rectus* kasına 1,25 ile 2,5 ünite (0,05 ile 0,1 ml).

Maksimum toplam doz: Herhangi bir kas için önerilen maksimum tek enjeksiyon dozu 25 ünitedir. Strabismus tedavisi için enjekte edilmesi önerilen BOTOX® hacmi, kas başına 0,05 ml ile 0,15 ml'dir.

Ek bilgi: Seyreltilmiş BOTOX®'un başlangıç için verilen dozları, genellikle, enjekte edilen kaslarda enjeksiyondan sonra 1 ya da 2 gün içinde paralizi oluşturur. Paralizinin yoğunluğu ilk hafta boyunca artar. Paralizi 2 ile 6 hafta sürer ve yaklaşık olarak benzer bir dönem içinde giderek azalır. Altı aydan uzun süren düzelmeler enderdir.

Tedavi edilen hastaların yaklaşık yarısında, başlangıç dozundan sonra kasın yeterince paralize olmaması nedeniyle veya geniş sapmalar ya da kısıtlamalar gibi mekanik faktörlere bağlı olarak veya düzelmeyi stabilize etmek için gerekli olan binoküler motor füzyonun bulunmaması nedeniyle ilave dozlar gerekecektir.

Hastaların her enjeksiyondan 7-14 gün sonra, o dozun etkisini değerlendirmek için yeniden muayene edilmesi önerilmektedir.

Hedef kasta yeterli paralizi elde edilen hastalarda sonraki dozlar, başlangıçtaki doz ile kıyaslanabilir olmalıdır. Hedef kasta yeterli paralizi elde edilemeyen hastalarda sonraki dozlar, önceden uygulanan doza kıyasla iki katına kadar artırılabilir. Daha sonraki enjeksiyonlar önceki dozun etkileri kayboluncaya kadar uygulanmamalıdır; enjeksiyon yapılan kaslar ve komşu kaslarda fonksiyonun geri dönmesi, etki kaybının göstergesidir.

Servikal distoni

Tavsiye edilen iğne: Uygun boyutlarda bir iğne (genellikle 25-30 gauge/0,5–0,3 mm)

Uygulama talimatı: Klinik çalışmalarda servikal distoni tedavisinde tipik olarak *sternocleidomastoid*, *levator scapulae*, *scalene*, *splenius capitis*, *semispinalis*, *longissimus* ve/veya *trapezius* kası/kaslarına BOTOX® enjeksiyonları uygulanmıştır. Bu liste tam bir liste değildir, çünkü baş pozisyonunun kontrol edilmesinden sorumlu kaslardan herhangi biri tutulabilir ve dolayısıyla tedavi gerektirebilir.

Kasın kütlesi ve hipertrofi ya da atrofi derecesi, uygun doz seçilirken dikkate alınması gereken faktörlerdir. Servikal distonide, distoninin klinik durumunda bir değişiklik olmaksızın, kas aktivasyon paternleri spontan olarak değişebilir.

Kasların tek tek izole edilmesinde herhangi bir güçlük durumunda, enjeksiyonlar elektromiyografi yardımıyla yapılmalıdır.

Tavsiye edilen doz: İlk tedavi küründe toplam 200 üniteden fazlası enjekte edilmemeli ve daha sonraki kürlerde başlangıç yanıtına göre uyarlamalar yapılmalıdır.

Servikal distonide güvenlilik ve etkililiğin belirlenmesi amacıyla başlangıçta yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, sulandırılmış BOTOX® dozları 140 ile 280 ünite arasındaydı. Daha yeni çalışmalarda, 95 ile 360 ünite arasında değişen dozlar kullanılmıştır (ortalama yaklaşık 240 ünite). Herhangi bir ilaç tedavisinde olduğu gibi, daha önce BOTOX® tedavisi görmemiş bir hastada başlangıç doz uygulaması etkili en düşük doz ile başlatılmalıdır. Herhangi bir bölgeye 50 üniteden fazlası verilmemelidir. *Sternocleidomastoid'e* 100 üniteden fazlası verilmemelidir. Disfaji insidansını en aza indirmek için, *sternocleidomastoid'e* bilateral olarak enjekte edilmemelidir.

Maksimum toplam doz: Herhangi bir seansta toplam 300 ünitelik doz aşılmamalıdır. Enjeksiyon bölgelerinin optimal sayısı kasın büyüklüğüne bağlıdır. On haftadan daha kısa tedavi aralıkları önerilmemektedir.

Ek bilgi: Klinik gelişim genel olarak, enjeksiyondan sonraki ilk iki hafta içerisinde ortaya çıkar. Maksimum klinik yarar genel olarak, enjeksiyondan sonra yaklaşık altı haftada ortaya çıkar. Klinik çalışmalarda bildirilen yararlı etki süresi belirgin değişkenlik göstermiş (2 ile 33 hafta) ve tipik süre yaklaşık 12 hafta olmuştur.

İnmeye bağlı fokal üst uzuv spastisitesi

Tavsiye edilen iğne: Steril 25, 27 ya da 30 gauge iğne. İğnenin uzunluğu, kasların yerine ve derinliğine göre seçilmelidir.

Uygulama talimatı: Tutulan kasların lokalize edilmesinde elektromiyografi rehberliği ya da sinir stimülasyon teknikleri yararlı olabilir. Çok sayıda bölgeye enjeksiyon uygulaması, BOTOX®'un kastaki innervasyon alanlarıyla daha dengeli bir şekilde temasını sağlayabilir ve büyük kaslarda özellikle yararlıdır.

Tavsiye edilen doz: Doğru dozaj ve enjeksiyon bölgelerinin sayısı; tutulan kasların büyüklük, sayı ve lokalizasyonu, spastisitenin şiddeti, lokal kas zaafiyeti bulunması ve hastanın önceki tedaviye verdiği yanıt temelinde, bireye göre belirlenmelidir.

Kontrollü klinik çalışmalarda aşağıdaki dozlar uygulanmıştır (Tablo 1):

Toplam Doz	
Kas	**Bölge Sayısı**
Flexor digitorum profundus	15 – 50 ünite; 1-2 bölge
Flexor digitorum sublimis	15 – 50 ünite; 1-2 bölge

Flexor carpi radialis	15 – 60 ünite; 1-2 bölge
Flexor carpi ulnaris	10 – 50 ünite; 1-2 bölge
Adductor pollicis	20 ünite; 1-2 bölge
Flexor pollicis longus	20 ünite; 1-2 bölge

Maksimum toplam doz: Kontrollü ve açık tasarımlı kontrollü olmayan klinik çalışmalarda, herhangi bir tek tedavi seansında, seçilmiş kaslara 200 ve 240 ünite arasında dozlar bölünmüş halde kullanılmıştır. Tekrar enjeksiyon uygulamaları 12 haftadan önce yapılmamalıdır.

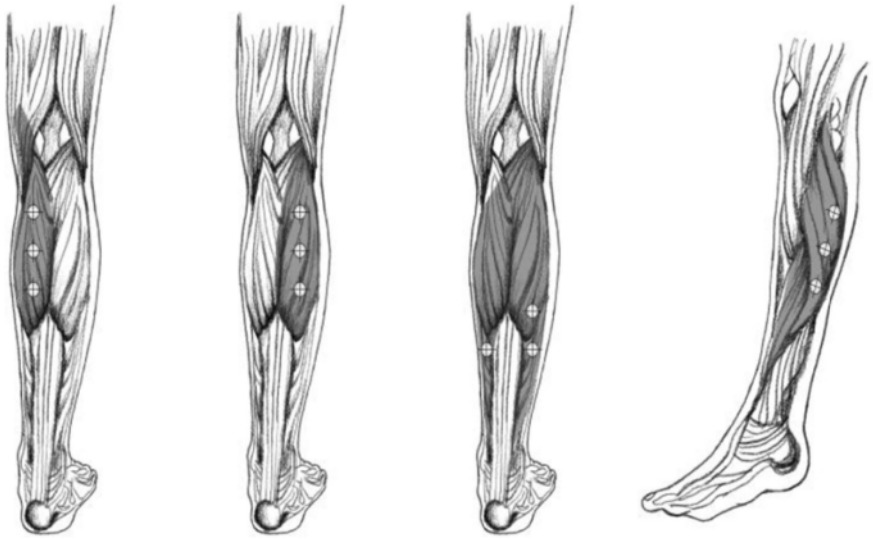
Ek bilgi: Kontrollü klinik çalışmalarda hastalar tek tedavi seansından sonra 12 hafta süreyle izlenmiştir. Kas tonusunda düzelme iki hafta içinde ortaya çıkmış ve doruk etki genel olarak dört ile altı hafta içerisinde görülmüştür. Açık tasarımlı, kontrollü olmayan bir takip çalışmasında hastaların çoğuna 12 ile 16 haftalık aralarla, kas tonusu üzerindeki etki azaldığında yeniden enjeksiyon yapılmıştır. Bu hastalara 54 hafta boyunca, maksimum kümülatif doz 960 ünite olacak şekilde, en fazla dört enjeksiyon yapılmıştır. Eğer tedavi eden doktor uygun görürse, bir önceki enjeksiyonun etkisi ortadan kalktığında tekrar dozları uygulanabilir. Tekrar enjeksiyon zamanında kas spastisitesinin derecesi ve paterni, BOTOX® dozunda ve enjeksiyon yapılacak kaslarda değişiklik yapılmasını gerektirebilir. Etkin en düşük doz kullanılmalıdır.

İnmeye bağlı fokal alt uzuv spastisitesi

Tavsiye edilen iğne: Steril 25, 27 ya da 30 gauge iğne. İğnenin uzunluğu, kasların yerine ve derinliğine göre seçilmelidir.

Uygulama talimatı: Tutulan kasların lokalize edilmesinde elektromiyografi rehberliği ya da sinir stimülasyon teknikleri yararlı olabilir. Çok sayıda bölgeye enjeksiyon uygulaması, BOTOX®'un kastaki innervasyon alanlarıyla daha dengeli bir şekilde temasını sağlayabilir ve büyük kaslarda özellikle yararlıdır.

Aşağıdaki şekil (Şekil 2), erişkinlerde alt uzuv spastisitesinde enjeksiyon yerlerini göstermektedir:



Gastrocnemius'*un medyal başı** | ***Gastrocnemius'*un lateral başı** | ***Soleus | ***Tibialis posterior***

Şekil 2

Tavsiye edilen doz: Bilekle ilişkili erişkin alt uzuv spastisitenin tedavisi için tavsiye edilen doz, 3 kas arasında bölünecek şekilde 300 ünitedir.

Erişkin alt uzuv spastisitesi için kasa göre BOTOX® dozu (Tablo 2):

Kas	**Bölge Sayısı**
Gastrocnemius	
Medial baş	75 ünite; 3 bölge
Lateral baş	75 ünite; 3 bölge
Soleus	75 ünite; 3 bölge
Tibialis posterior	75 ünite; 3 bölge

Ek bilgi: Tedavi eden doktor uygun görürse, bir önceki enjeksiyonun etkisi ortadan kalktığında tekrar dozları uygulanabilir, ancak genel olarak ilk enjeksiyonun üzerinden 12 hafta geçmeden tekrar enjeksiyon yapılmamalıdır.

Kronik migren

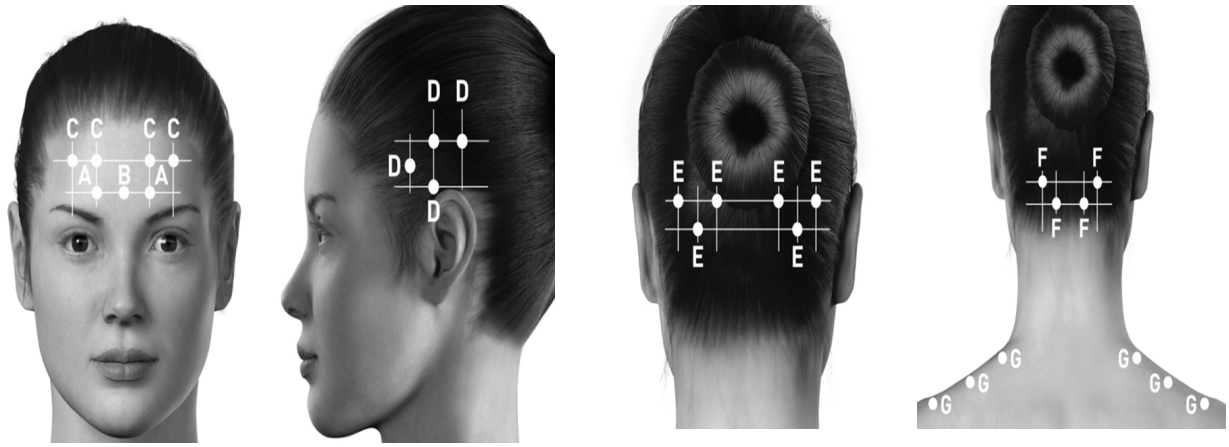
Tavsiye edilen iğne: Steril, 30 gauge, 1,27 cm (0,5 inç) iğne

Uygulama talimatı: Kronik migren tanısının konulması ve BOTOX®'un uygulanması sadece kronik migren tedavisinde uzman nörologların gözetimi altında yapılmalıdır.

Enjeksiyonlar aşağıdaki şemalarda (Şekil 3) belirtildiği üzere 7 spesifik baş/boyun kas alanı arasında bölünmelidir. Boyun kasları aşırı kalın olan hastalar için boyun bölgesinde 2,54 cm (1 inç) iğneye ihtiyaç duyulabilir. Bir bölgeden (orta hat) enjekte edilmesi gereken *procerus* kası dışında, bütün kaslara bilateral olarak enjekte edilmelidir ve enjeksiyon bölgelerinin yarısı baş ve boynun

sol tarafında, yarısı ise sağ tarafında olmalıdır. Eğer öne çıkan bir ağrı lokalizasyonu ya da lokalizasyonları varsa, 3 spesifik kas grubuna kadar (*occipitalis*, *temporalis* ve *trapezius*) tek veya her iki taraftan ilave enjeksiyonlar yapılabilir. Kas başına maksimum doz aşağıdaki tabloda verilmektedir.

Aşağıdaki şekilde (Şekil 3) **enjeksiyon bölgeleri** gösterilmektedir:



A. Corrugator: Her iki tarafa 5 ünite

B. Procerus: 5 ünite (bir bölgeye)

C. Frontalis: Her iki tarafa 10 ünite

D. Temporalis: Her iki tarafa 20 ünite

E. Occipitalis: Her iki tarafa 15 ünite

F. Cervical paraspinal: Her iki tarafa 10 ünite

G. Trapezius: Her iki tarafa 15 ünite

Şekil 3

Aşağıdaki şekiller (Şekil 4), isteğe bağlı ek enjeksiyonlar için tavsiye edilen kas gruplarını göstermektedir:



D. Temporalis: 5 ünite (bir bölgeye) (≤2 ek bölge)

E. Occipitalis: 5 ünite (bir bölgeye) (≤2 ek bölge)

G. Trapezius: 5 ünite (bir bölgeye) (≤4 ek bölge)

Şekil 4

Tavsiye edilen doz: İntramüsküler yoldan (IM) uygulanan 155 ünite ile 195 ünitedir. Enjeksiyonlar 31 veya en fazla 39 bölgeye 0,1 ml (5 ünite) verilecek şekilde uygulanmalıdır.

Kasa göre BOTOX® Dozları (Tablo 3):

	Önerilen doz
Baş/Boyun Alanı	**Toplam Doz (bölge sayısı[a])**
Corrugator[b]	10 ünite (2 bölge)
Procerus	5 ünite (1 bölge)
Frontalis[b]	20 ünite (4 bölge)
Temporalis[b]	40 ünite (8 bölge) 50 üniteye kadar (10 bölgeye kadar)
Occipitalis[b]	30 ünite (6 bölge) 40 üniteye kadar (8 bölgeye kadar)
Servikal paraspinal kas grubu[b]	20 ünite (4 bölge)
Trapezius[b]	30 ünite (6 bölge) 50 üniteye kadar (10 bölgeye kadar)
Toplam Doz Aralığı:	**155 ünite ile 195 ünite; 31 ile 39 bölge**

[a]1IM enjeksiyon bölgesi = 0,1 ml = 5 ünite BOTOX®
[b]Doz bilateral olarak dağıtılır.

Maksimum toplam doz: 155 ünite ile 195 ünite; 31 ile 39 bölge

Ek bilgi: Önerilen tekrar tedavi planı 12 haftada bir uygulamadır.

Mesane bozuklukları:

Hastalarda tedavi esnasında idrar yolu enfeksiyonu olmaması gerekir.

Profilaktik antibiyotikler tedaviden 1-3 gün önce, tedavi günü ve tedaviden sonra 1-3 gün boyunca uygulanmalıdır.

Hastaların enjeksiyon prosedüründen en az 3 gün önce antiplatelet tedavilerini bırakmaları tavsiye edilir. Antikoagülan tedavi gören hastaların tedavisi kanama riskini azaltacak şekilde ayarlanmalıdır.

Üriner inkontinansın tedavisi için BOTOX®, mesane bozukluklarının değerlendirilmesi ve tedavisinde tecrübeli doktorlar (örn. ürolog, ürojinekolog) tarafından uygulanmalıdır.

Aşırı aktif mesane

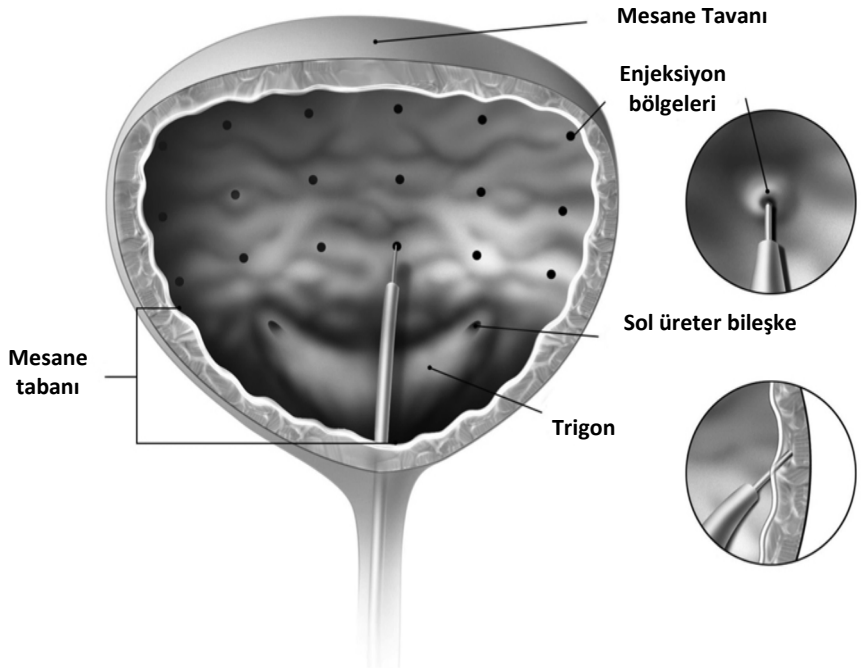
Tavsiye edilen iğne: Esnek ya da sert sistoskop kullanılabilir. Enjeksiyonlar başlamadan önce havayı tamamen boşaltmak için enjektör yaklaşık 1 ml (iğne boyutuna bağlı olarak) seyreltilmiş BOTOX® ile doldurulmuş olmalıdır.

Uygulama talimatı: Lokal bölge uygulamasına istinaden, enjeksiyon öncesi, sedasyonla ya da sedasyon olmadan, mesane içine seyreltilmiş anestezik uygulanabilir. Eğer lokal anestezi uygulanırsa, enjeksiyon uygulamasının sonraki adımlarına geçmeden önce mesaneye drenaj

yapılıp mesane steril serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

Seyreltilmiş BOTOX® (100 ünite/10 ml) detrusor kasına esnek ya da sert sistoskop yardımı ile trigon ve taban dışlanarak enjekte edilir. Enjeksiyonlar için gerekli görüntülemeyi sağlamak için mesaneye yeterince serum fizyolojik doldurulmuş olmalıdır, ancak aşırı şişme olmamasına dikkat edilmelidir.

İğne detrusora yaklaşık 2 mm sokulmalı ve her biri yaklaşık 0,5 ml olmak üzere yaklaşık 1 cm ara ile 20 enjeksiyon (toplam hacim 10 ml) yapılmalıdır (Bkz. Şekil 5). En son enjeksiyon için yaklaşık 1 ml normal steril serum fizyolojik enjekte edilerek tam dozun verilmesi sağlanmalıdır. Enjeksiyonlar yapıldıktan sonra mesane duvarı görüntülemesi için kullanılan serum fizyolojik, hastanın hastaneden ayrılmadan önce idrarını boşaltabildiğini göstermesi için boşaltılmamalıdır. Enjeksiyon sonrası hasta en az 30 dakika ve idrarını boşaltana kadar gözetim altında tutulmalıdır.



Şekil 5

Tavsiye edilen doz: Önerilen doz, detrusorda 20 bölgeye yapılacak 0,5 ml (5 ünite) enjeksiyonlar şeklinde 100 ünite BOTOX®'tur.

Ek bilgi: Klinik iyileşme 2 hafta içinde gerçekleşebilir. Bir önceki enjeksiyonun klinik etkisi azalmaya başladığında (ortalama süre Faz 3 klinik çalışmalarda 166 gündü [yaklaşık 24 hafta]) hastanın yeniden tedavi edilmek için isteği baz alınarak, bir önceki mesane enjeksiyonundan sonra 3 aydan erken olmamak kaydıyla, yeni enjeksiyon düşünülmeye başlanmalıdır.

Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi kaynaklı üriner inkontinans:

Tavsiye edilen iğne: Esnek ya da sert sistoskop kullanılabilir. Enjeksiyonlar başlamadan önce havayı tamamen boşaltmak için enjektör yaklaşık 1 ml (iğne boyutuna bağlı olarak) seyreltilmiş BOTOX® ile doldurulmuş olmalıdır.

Uygulama talimatı: Lokal bölge uygulamasına istinaden, enjeksiyon öncesi, sedasyonla ya da sedasyon olmadan, mesane içine seyreltilmiş anestezik uygulanabilir. Eğer lokal anestezi uygulanırsa, enjeksiyon uygulamasının sonraki adımlarına geçmeden önce mesaneye drenaj yapılıp mesane steril serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

Seyreltilmiş BOTOX® (200 ünite/30 ml) detrusor kasına esnek ya da sert sistoskop yardımı ile trigon dışlanarak enjekte edilir. Enjeksiyonlar için gerekli görüntülemeyi sağlamak için mesaneye yeterince serum fizyolojik doldurulmuş olmalıdır, ancak aşırı şişme olmamasına dikkat edilmelidir.

İğne detrusora yaklaşık 2 mm sokulmalı ve her biri yaklaşık 1 ml olmak üzere yaklaşık 1 cm ara ile 30 enjeksiyon (toplam hacim 30 ml) yapılmalıdır (Bkz. Şekil 5). En son enjeksiyon için yaklaşık 1 ml normal steril serum fizyolojik enjekte edilerek tam dozun verilmesi sağlanmalıdır. Enjeksiyonlar yapıldıktan sonra mesane duvarı görüntülemesi için kullanılan serum fizyolojik boşaltılmalıdır. Enjeksiyon sonrası hasta en az 30 dakika gözetim altında tutulmalıdır.

Tavsiye edilen doz: Önerilen doz, detrusorda 30 bölgeye yapılacak 1 ml (~6,7 ünite) enjeksiyonlar şeklinde 200 ünite BOTOX®'tur.

Ek bilgi: Klinik iyileşme genelde 2 hafta içinde gerçekleşir. Bir önceki enjeksiyonun klinik etkisi azalmaya başladığında (ortalama süre Faz 3 klinik çalışmalarda 200 ünite BOTOX® için 256-295 gün (~36-42 hafta) arasındaydı), hastanın yeniden tedavi edilmek için isteği baz alınarak, bir önceki mesane enjeksiyonundan sonra 3 aydan erken olmamak kaydıyla, yeni enjeksiyon düşünülmeye başlanmalıdır.

Deri ve deri apendaj bozuklukları:

Primer aksiller hiperhidroz

Tavsiye edilen iğne: Steril 30 gauge iğne

Uygulama talimatı: Hiperhidrotik alan standart boyama teknikleri, örn. Minor'un iyot-nişasta testi kullanılarak belirlenebilir.

Tavsiye edilen doz: 50 ünite BOTOX®, her bir aksillanın hiperhidrotik alanı içerisinde 1-2 cm civarında aralıkları olan çok sayıda bölgeye eşit bir şekilde paylaştırılarak, intradermal olarak enjekte edilmelidir.

Maksimum toplam doz: Aksilla başına 50 ünitenin dışındaki dozlar önerilmemektedir. Enjeksiyonlar 16 haftadan daha sık tekrarlanmamalıdır (Bkz. bölüm 5.1).

Ek bilgi: Klinik düzelme genel olarak enjeksiyondan sonraki ilk hafta içinde ortaya çıkar. Bir önceki enjeksiyonun klinik etkisi azaldığında ve tedavi eden doktor gerekli gördüğünde BOTOX® enjeksiyonu tekrar edilebilir. İyileşmenin 4-7 ay kadar sürdüğü bildirilmiştir.

Fasiyal dinamik çizgi tedavisi:

Kaşlar maksimum derecede çatık iken görülen glabellar çizgiler

Tavsiye edilen iğne: Steril 30 gauge iğne

Uygulama talimatı: Orbital rimin aşağılarına ekstravazasyonu önlemek amacıyla, enjeksiyondan önce baş parmak ya da işaret parmağı ile orbital rimin altına sıkıca bastırılmalıdır. Enjeksiyon esnasında iğne yukarıya ve medyale doğru yönlendirilmelidir. Göz kapağı pitozis riskini azaltmak için her bir enjeksiyon bölgesi için 4 ünitelik maksimum doz ve maksimum enjeksiyon bölgesi sayısı aşılmamalıdır. Ek olarak, özellikle "*brow-depressor complex*" (*depressor supercilii*)'li hastalarda, *levator palpebrae superioris* kasının yakınına enjeksiyon yapmaktan kaçınılmalıdır. *Corrugator* kasına enjeksiyonlar, kaş kemerinden en az 1 cm mesafe bırakılarak kasın merkezi bölgesine yapılmalıdır. Uygulamada BOTOX®'un bir kan damarı içine enjekte edilmemesi için dikkatli olunması gerekir.

Tavsiye edilen doz: Beş enjeksiyon bölgesinin her birine 0,1 ml (4 ünite) uygulanmalıdır (Bkz. Şekil 6); toplam doz 20 ünite olacak şekilde her *corrugator* kasına 2 enjeksiyon ve *procerus* kasına 1 enjeksiyon yapılmalıdır.



Şekil 6

Ek bilgi: Maksimum gülümsemede oluşan kaşlar arasındaki vertikal çizgilerin (glabellar çizgiler) şiddetinde düzelme genel olarak tedaviden sonraki bir hafta içerisinde ortaya çıkar. Bu etkinin enjeksiyondan sonra 4 aya kadar kalıcı olduğu gösterilmiştir.

Tedavi aralıkları üç ayda birden daha sık olmamalıdır. Tekrar enjeksiyonlarını izleyen tedavi başarısızlığı ya da etki azalması durumunda, alternatif tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

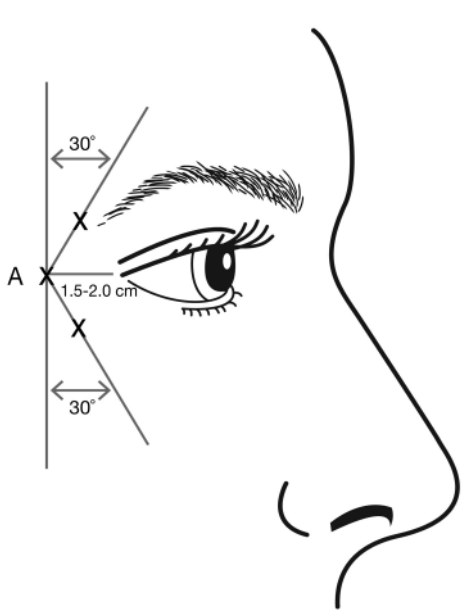
Maksimum gülümsemede görülen kaz ayağı çizgileri

Tavsiye edilen iğne: Steril 30 gauge iğne

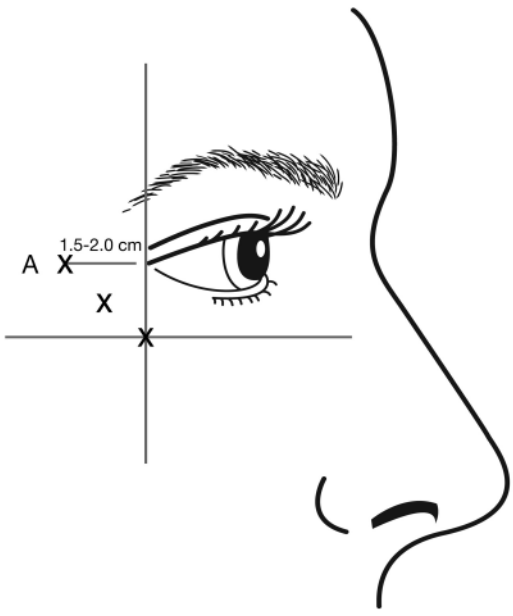
Uygulama talimatı: Göz kapağı pitozis riskini azaltmak için, her bir enjeksiyon bölgesi için 4 ünitelik maksimum doz ve maksimum enjeksiyon yeri sayısı aşılmamalıdır. Ek olarak enjeksiyonlar, göz kapağının kaldırılmasını sağlayan kasa yeterli mesafe bırakılarak, orbital rime temporal olarak yapılmalıdır.

Enjeksiyonlar, iğne ucu üst eğik şekilde, gözden uzak olacak şekilde yapılmalıdır. İlk enjeksiyon (A), lateral kantusa yaklaşık 1,5 – 2 cm temporal ve orbital rime temporal olarak yapılmalıdır. Eğer kaz ayağı bölgesindeki çizgiler primer olarak lateral kantusun üstünde ve aşağısında ise, Şekil 7'deki gibi enjeksiyon yapılmalıdır. Alternatif olarak, eğer kaz ayağı bölgesindeki çizgiler, primer olarak lateral kantusun altında ise, Şekil 8'deki gibi enjeksiyon yapılmalıdır.

Tavsiye edilen doz: Toplam 0,6 ml'lik (her bir göz için 12 ünite) hacimde toplam doz 24 ünite olacak şekilde her iki yanda bulunan *lateral orbicularis oculi* kasına 3 enjeksiyon yerinin her birine (toplam 6 enjeksiyon yeri), 0,1 ml (4 ünite) enjekte edilmelidir.



Şekil 7



Şekil 8

Maksimum kaş çatılmasında görülen glabellar çizgilerle eş zamanlı tedavi için doz, 1,1 ml'lik toplam hacimde toplam 44 ünite olacak şekilde, maksimum gülümsemede görülen kaz ayağı için 24 ünite ve glabellar çizgiler için 20 ünitedir (Bkz. Glabellar çizgiler için seyreltme talimatları ve Şekil 6).

Ek bilgi: Araştırmacı tarafından değerlendirildiğinde, maksimum gülümsemede görülen kaz ayağı çizgilerinde iyileşme, tedaviden sonra bir hafta içinde görülmüştür. Etki, enjeksiyondan sonra ortalama 4 aylık bir süre devam etmektedir.

Tedavi aralıkları üç ayda birden daha sık olmamalıdır.

Maksimum kaş kaldırma sırasında görülen Alın Çizgileri:

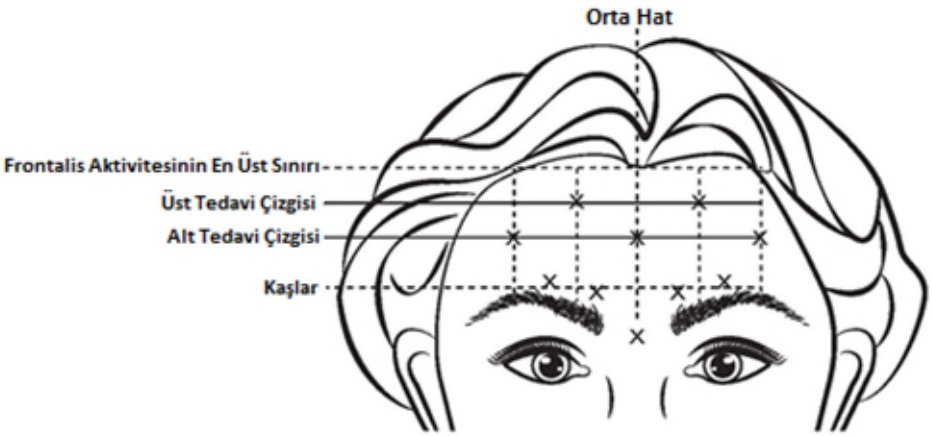
Tavsiye edilen iğne: Steril 30 gauge iğne

Uygulama talimatı: Frontalis kasındaki uygun enjeksiyon yerlerinin konumu belirlenirken, hasta alnının boyutu ile frontalis kası aktivitesinin dağılımı arasındaki genel ilişki değerlendirilmelidir.
İstirahat ve maksimum kaş kaldırma sırasında alın üzerine hafifçe dokunularak aşağıdaki yatay tedavi çizgilerinin yerleri tespit edilir:

- Frontalis Aktivitesinin En Üst Sınırı: En üstteki alın kırışıklığının yaklaşık 1 cm yukarısı
- Alt Tedavi Çizgisi: Frontalis aktivitesinin en üst sınırı ile kaş arasındaki orta çizgi, kaşın en az 2 cm yukarısı
- Üst Tedavi Çizgisi: Frontalis aktivitesinin en üst sınırı ile alt tedavi çizgisi arasındaki orta çizgi

Yatay tedavi çizgilerinin aşağıdaki dikey işaretlerle kesişim yerine 5 enjeksiyon yapılır:

- Yüzün orta hattındaki alt tedavi çizgisi üzerine ve elle muayene edilen temporal füzyon hattının (temporal krest) 0,5 – 1,5 cm medialine; diğer taraf için tekrar edilir.
- Üst tedavi çizgisi üzerinde, alt tedavi çizgisi üzerindeki lateral ve medial yerler arasındaki orta bölgeye; diğer taraf için tekrar edilir.



Şekil 9

Maksimum kaş kaldırma sırasında görülen alın çizgilerini tedavi etmek için ilgili kaslara enjekte edilirken, BOTOX®'un bir kan damarı içine enjekte edilmediğinden emin olunmalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).

Tavsiye edilen doz:	Toplam 0,5 ml'lik bir hacim içinde toplam 20 ünitelik bir doz olacak şekilde, frontalis kasındaki 5 enjeksiyon yerinin her birine 0,1 ml'lik bir hacim (4 ünite) uygulanır (bkz. Şekil 9). Glabellar çizgiler (20 ünite) ile birlikte alın çizgilerinin (20 ünite) tedavisi için toplam doz 40 ünite/1 ml'dir. Glabbellar çizgiler ve kaz ayağı çizgileriyle eşzamanlı tedavi için toplam doz 64 ünite olup, alın çizgileri için 20 ünite, glabellar çizgiler için 20 ünite (bkz. Glabellar Çizgiler için tavsiye edilen doz ve Şekil 6), kaz ayağı çizgileri için ise 24 üniteden oluşur (bkz. Kaz Ayağı Çizgileri için tavsiye edilen doz ve Şekil 7 ile 8).
Ek bilgi:	Tedavi aralıkları üç aydan daha kısa sürelerle olmamalıdır. 12 aydan daha uzun süren alın çizgileri tedavisi için BOTOX®'un tekrarlı enjeksiyonlarının etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Maksimum kaş kaldırma sırasında görünen alın çizgilerinin şiddetindeki düzelme, tedaviden sonraki bir hafta içinde meydana gelir. Bu etkinin enjeksiyondan sonra yaklaşık 4 ay kalıcı olduğu gösterilmiştir.

Tüm endikasyonlar

İlk tedavi seansından sonra tedavi başarısızlığı halinde, başka bir ifadeyle enjeksiyondan bir ay sonra, başlangıca göre anlamlı klinik düzelme olmadığında, aşağıdaki önlemler alınmalıdır:
- Klinik doğrulama; bu süreçte toksinin enjekte edilen kas ya da kaslar üzerinde gösterdiği aktivitenin uzmanlar tarafından yapılacak elektromiyografik muayenesi de yer alabilir;
- Başarısızlık nedenlerinin analizi, örn. enjekte edilecek kasların iyi seçilmemesi, yetersiz doz, kötü enjeksiyon tekniği, sabit kontraktür görünümü, antagonist kasların çok zayıf oluşu,

toksini nötralize eden antikorların oluşması;
- OnabotulinumtoksinA tedavisinin uygun olup olmadığının yeniden değerlendirilmesi;
- İlk tedavi seansından sonra herhangi bir istenmeyen etki ortaya çıkmamış ise, aşağıdaki gibi bir ikinci tedavi seansı düzenlenmelidir:
  i) Önceki tedavi başarısızlığının analizini dikkate alarak doz ayarlaması yapılmalıdır (glabellar çizgilerin tedavisinde, dozun 40 ya da 50 üniteye kadar çıkarılması düşünülmelidir);
  ii) EMG kullanılmalıdır; ve
  iii) İki tedavi seansı arasında üç aylık bir süre bırakılmalıdır.

Tekrar enjeksiyonları izleyen tedavi başarısızlığı ya da etki azalması durumunda alternatif tedavi yöntemleri kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Özel veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
BOTOX®'un güvenlilik ve etkililiği, çocuk ve ergenlerde aşağıda belirtilen yaş gruplarının altındaki bireylerde tespit edilmemiştir. Veri mevcut değildir.

Blefarospazm/Hemifasyal spazm	12 yaş
Servikal distoni	12 yaş
Strabismus	12 yaş
Pediyatrik serebral palsi ile ilişkili fokal spastisite	2 yaş
İnmeye bağlı fokal üst ve alt uzuv spastisitesi	18 yaş
Kronik migren	18 yaş
Aşırı aktif mesane	18 yaş
Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi	18 yaş
Primer aksiller hiperhidroz	12 yaş (12 ile 17 yaş arası ergenlerde sınırlı tecrübe mevcuttur)
Maksimum kaş çatmada görülen glabellar çizgiler ve/veya maksimum gülümsemede görülen kaz ayağı çizgileri ve/veya maksimum kaş kaldırma sırasında görülen alın çizgileri	18 yaş

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar için özel bir doz ayarlaması gerekli değildir. Genel olarak, aşırı aktif mesane dışında geriyatrik dozlama üzerinde yeterli çalışma yürütülmemiştir. Başlangıç dozu olarak, her bir endikasyon için önerilen en düşük doz seçilerek başlanmalıdır. Tekrarlayan dozlar içinse, etkili en düşük dozun uygulanması ve enjeksiyonlar arasında klinik olarak önerilen en uzun sürenin bırakılması tavsiye edilmektedir. Tıbbi geçmişleri önemli olan ve aynı zamanda başka ilaçlar almakta olan yaşlı hastalar dikkatle tedavi edilmelidir (daha fazla bilgi için bölüm 4.4'e ve aşırı aktif mesane için bölüm 4.8 ve 5.1'e bakılmalıdır).

65 yaşın üzerindeki hastalarda BOTOX® kullanımı ile sınırlı Faz 3 klinik verisi mevcuttur (Bkz. bölüm 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

BOTOX® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- OnabotulinumtoksinA ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlığı olduğu bilinenler,

- Planlanan enjeksiyon bölgesi ya da bölgelerinde enfeksiyon bulunması

Mesane bozukluklarının BOTOX® ile tedavisi aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Tedavi esnasında idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda,
- Tedavi esnasında akut idrar retansiyonu olan ve rutin olarak kateterize edilmeyen hastalarda,
- Gerekli hallerde tedavi sonrası kateterizasyon kullanımı mümkün olmayan ve/veya başlatmak istemeyen hastalarda.
- Mesane taşı olan hastalarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

BOTOX®'un bir yardımcı maddesi olan insan albümini, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. BOTOX®'da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal infeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Ayrıca;
BOTOX® kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşıların (Hepatit A, Hepatit B, vb.) yaptırılması önerilebilir.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Hastalar açısından BOTOX® her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

BOTOX® için tavsiye edilen dozlar ve uygulama sıklıkları, doz aşımı, aşırı kas zayıflığı, toksinin uygulama bölgesinden uzaklara yayılma ve nötralizan antikor oluşum potansiyeli nedeniyle aşılmamalıdır. İlk defa BOTOX® tedavisi uygulanacak hastaların başlangıç dozu, söz konusu endikasyon için tavsiye edilen en düşük doz olmalıdır.

Doktorlar ve hastalar, önceki enjeksiyonlar iyi tolere edilmiş olsa dahi yan etkilerin ortaya çıkabileceğinin farkında olmalıdır. Bu nedenle her uygulamada dikkatli olunmalıdır.

Toksinin uygulama bölgesinden uzaklara yayılmasına bağlı ve bazen ölümle sonuçlanan yan etkiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8), bazı vakalar disfaji, pnömoni ve/veya önemli debilite ile ilişkilendirilmiştir. Semptomlar, botulinum toksininin etki mekanizması ile tutarlıdır ve uygulamadan saatler ila haftalar sonra bildirilmiştir. Semptom riski, spastisite tedavisi gören çocuklar ve hastalarda ve yüksek dozlarla tedavi görenler dahil, altta yatan sebepleri ve bu semptomlara eğilim gösteren ek hastalıklara sahip hastalarda muhtemelen en yüksektir.

Terapötik dozlar ile tedavi edilen hastalarda aynı zamanda aşırı kas zayıflığı ortaya çıkabilir.

Yaşlı ve zayıf hastalar, tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Genellikle BOTOX®'un klinik çalışmalarında, yüz çizgileri haricinde, yaşlı ve genç hastalar arasında cevap bakımından farklılıklar tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Yaşlı hastalar için doz seçiminde dikkatli olunmalı, çoğunlukla doz aralığının küçük olan tarafından başlanmalıdır.

BOTOX® tedavisine başlanmadan her hasta için risk-yarar değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Disfaji aynı zamanda, servikal kas yapısı dışındaki bölgelere enjeksiyon uygulamasından sonra da bildirilmiştir (aşağıdaki 4.4 'servikal distoni' bölümüne bakınız).

Myasthenia gravis ya da Lambert-Eaton Sendromu gibi nöromüsküler ileti defektlerine yönelik subklinik ya da klinik verileri olan hastalarda, periferik motor nöropatik hastalıkları (örneğin amiyotrofik lateral skleroz veya motor nöropati) olan hastalarda ve altta yatan nörolojik hastalıkları olan hastalarda BOTOX®, mutlaka son derecede dikkatle ve yakın gözetim altında kullanılmalıdır. Bu gibi hastalarda BOTOX® gibi ajanlara karşı terapötik dozlarda bile duyarlılık artışı olabilir ve bu durum aşırı kas zayıflığı ve ciddi disfaji ve kısıtlanmış solunum dahil klinik olarak önemli sistemik etkiler ile sonuçlanabilir. Bu hastalarda botulinum toksin ürünü uzman gözetiminde ve sadece tedavinin yararı, riskten ağır bastığında uygulanmalıdır. Disfaji ve aspirasyon geçmişi olan hastalar, ancak son derece dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir.

Hastalar veya hasta bakıcılar, yutma, konuşma veya solunum güçlüklerinde derhal tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir.
Daha öncesinde sedanter yaşayan hastaların aktivitelerine başlamasını sağlayacak potansiyele sahip herhangi bir tedavide olduğu gibi, sedanter hasta, aktivitelerine aşamalı olarak başlaması konusunda uyarılmalıdır.

BOTOX® uygulanmadan önce ilgili bölgenin anatomisi ve daha önceden yapılmış cerrahi prosedürlere bağlı anatomi değişiklikleri anlaşılmalı ve hassas anatomik yapılara enjeksiyon yapmaktan kaçınılmalıdır.

Toraks yakınına BOTOX® uygulamasından sonra enjeksiyon prosedürü ile ilişkilendirilen

pnömotoraks bildirilmiştir. Akciğer (özellikle apekslere) veya hassas anatomik yapıların yakınına enjeksiyon yapılırken dikkatli olunmalıdır.
Endikasyon dışı uygulama olarak doğrudan tükürük bezlerine, oro-lingual-faringeal bölgeye, özefagus ve mideye BOTOX® enjekte edilen hastalarda, bazıları ölümcül sonuçlanan ciddi istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Bazı hastalarda önceden disfaji ya da ciddi halsizlik mevcut olduğu bildirilmiştir.

Anafilaksi, serum hastalığı, ürtiker, yumuşak doku ödemi ve dispne dahil ciddi ve/veya ani aşırı duyarlılık reaksiyonları nadir olarak bildirilmiştir. Bu reaksiyonların bazıları, BOTOX®'un tek olarak uygulanmasını takiben veya benzer reaksiyonlarla ilişkilendirilen diğer ürünlerle beraber uygulanmasından sonra bildirilmiştir. Böyle bir reaksiyon gerçekleşirse BOTOX® enjeksiyonu durdurulmalı ve epinefrin gibi uygun medikal tedavi derhal uygulanmalıdır. Hastanın öldüğü bir anafilaksi vakası bildirilmiştir, bu vakada BOTOX®'un, uygun olmayan şekilde 5 ml %1'lik lidokain ile seyreltildiği bildirilmiştir.

Herhangi bir enjeksiyonda olduğu gibi, prosedüre bağlı yaralanma olabilir. Enjeksiyon sonucunda lokalize enfeksiyon, ağrı, enflamasyon, parestezi, hipoestezi, hassasiyet, şişme, eritem ve/veya kanama/morarma ortaya çıkabilir. İğneye bağlı ağrı ve/veya anksiyete sonucu, bayılma, hipotansiyon vb. gibi vazovagal yanıtlar görülebilir.

Önerilen enjeksiyon bölgelerinde enflamasyon varlığında ya da hedef kasta aşırı zayıflık veya atrofi varsa, BOTOX® kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Periferik motor nöropatik hastalığı (örn. amiyotrofik lateral skleroz ya da motor nöropati) olan kişilerin tedavisinde BOTOX® kullanılırken de dikkatli olunmalıdır.

BOTOX® uygulamasından sonra, bazıları ölümle sonuçlanan aritmi ve miyokard enfarktüsü dahil kardiyovasküler sistemle ilgili istenmeyen olaylar bildirilmiştir. Bu hastaların bazılarında kardiyovasküler hastalıklar dahil risk faktörlerinin olduğu bildirilmiştir.

Bu olayları daha önceden de yaşayan hastalarda ilk defa olan veya tekrarlayan nöbetler bildirilmiştir. Bu olayların botulinum toksin enjeksiyonu ile kesin ilişkisi belirlenmemiştir. Çocuklarda bildirilen vakalar, ağırlıklı olarak spastisite tedavisi gören serebral palsi hastaları olmuştur.

OnabotulinumtoksinA'ya karşı nötralizan antikorların oluşması, toksinin biyolojik aktivitesini inaktive ederek, BOTOX® tedavisinin etkinliğini azaltabilir. Bazı çalışmalardan edinilen sonuçlar, daha sık aralıklarla ya da daha yüksek dozlarla yapılan BOTOX® enjeksiyonlarının, antikor oluşum insidansında artışa yol açabileceğini düşündürmektedir. Uygun durumlarda, antikor oluşma potansiyeli, enjeksiyonlar arasında klinik olarak endike en uzun süre bırakılarak ve etkili en düşük doz enjekte edilerek, en aza indirilebilir.

Tekrarlanan BOTOX® kullanımındaki klinik dalgalanmalar (bütün botulinum toksinlerinde olduğu gibi), farklı flakon rekonstitüsyon prosedürleri, enjeksiyon aralıkları, enjekte edilen kaslar ve kullanılan biyolojik test metoduyla belirtilen potens değerlerindeki hafif farkın bir sonucu olabilir.

<u>Pediyatrik kullanım</u>
Pediyatrik popülasyon için bölüm 4.1'de belirtilen endikasyonlar dışında BOTOX®'un güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Eşzamanlı hastalığa sahip, ağırlıklı olarak serebral palsili pediyatrik hastalarda, pazarlama sonrası çok seyrek olarak toksinin uzağa yayılması bildirilmiştir. Genel olarak bu vakalarda kullanılan doz, önerilen dozun üzerinde olmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Endikasyon dışı kullanım (örn. boyun bölgesi) sonrası dahil botulinum toksini tedavisi sonrası ciddi serebral palsili çocuklarda, bazen aspirasyon pnömonisi ile ilişkilendirilen ani ölümler seyrek olarak bildirilmiştir. Ciddi nörolojik halsizliği, disfajisi olan veya yakın geçmişinde aspirasyon pnömonisi veya akciğer hastalığı geçmişi olan pediyatrik hastalar tedavi edilirken çok dikkatli olunmalıdır. Sağlık durumu iyi olmayan hastalarda, sadece hastadaki potansiyel yararın, riske baskın geldiği kabul edildiğinde tedavi uygulanmalıdır

Nörolojik bozukluklar:

Pediyatrik serebral palsiye bağlı fokal spastisite ve erişkin hastalarda inme sonrası ayak bileği, el ve el bileği spastisitesi

BOTOX® fokal spastisite tedavisinde yalnızca olağan standart bakım rejimleriyle birlikte incelenmiştir ve bu tedavi modalitelerinin yerine kullanılması amaçlanmamaktadır. Sabit kontraktürden etikelenen bir eklemde BOTOX®'un hareket aralığını düzeltmede etkili olması beklenmez.

BOTOX®, eğer kas tonusundaki azalmanın fonksiyonda iyileşme sağlaması (örn. yürüyüşte ilerleme) veya semptomlarda iyileşme sağlanması (örn. ağrıda azalma) veya tedaviye yardımcı olması beklenmiyorsa, erişkin inme sonrası hastalarda fokal spastisite tedavisinde kullanılmamalıdır. Ek olarak BOTOX®, inmeden 2 yıl sonra veya daha az ciddi ayak bileği spastisitesi (Modifiye Ashwort Skalası (MAS) < 3) olan hastalarda başlandığında, aktif fonksiyon ilerlemesi sınırlı olabilir.

Artmış düşme riski olabilecek erişkin inme sonrası spastisite olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

- BOTOX®, önemli komorbiditeleri olan yaşlı hastaların inme sonrası ayak bileği fokal spastisitesi tedavisinde dikkatle kullanılmalıdır ve ancak tedavinin yararı, potansiyel riske göre ağır bastığında tedavi başlatılmalıdır.
- BOTOX®, inme sonrası alt uzuv spastisite tedavisinde ancak hastaların inme sonrası rehabilitasyon yönetiminde tecrübeli bir hekimin değerlendirmesinden sonra uygulanmalıdır.

Başlıca serebral palsisi olan, komorbiditeleri olan çocuklarda botulinum toksiniyle tedaviden sonra, pazarlama sonrası ölüm (bazıları aspirasyon pnömonisiyle ilişkilendirilen) ve toksinin olası uzak mesafeye yayılma raporları bulunmaktadır. Bölüm 4.4 "Pediyatrik kullanım" önlemlerine bakınız.

Blefarospazm

Özellikle VII. sinir bozuklukları olan hastalarda, *orbicularis* kası içine botulinum toksini enjeksiyonundan sonra göz kırpma hareketleri azalabilir ve bu durum korneal maruziyet, ısrarcı epitel defekti ve korneada ülserasyon ile sonuçlanabilir. Önceden opere edilmiş gözlerde dikkatli bir kornea hassasiyeti incelemesi yapılmalı, ektropiondan kaçınmak için alt göz kapağı alanına enjeksiyondan sakınılmalı ve herhangi bir epitel defekti yoğun bir şekilde tedavi edilmelidir. Bu süreç koruyucu damlalar, merhemler, terapötik yumuşak kontakt lensler kullanılmasını ya da gözün ped ya da başka yöntemlerle kapatılmasını gerektirebilir.

Yumuşak göz kapağı dokusunda kolayca ekimoz oluşabilir. Bu durum, enjeksiyondan hemen sonra, enjeksiyon bölgesine hafif bir baskı uygulanarak en aza indirilebilir.

Botulinum toksininin antikolinerjik aktivitesinden dolayı, anatomik olarak dar açısı olan hastalar dahil, dar açılı glokom riski taşıyan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Strabismus

BOTOX® kronik paralitik strabismusda, karşıt kasın kalıcı olarak kasılmasını (antagonist kontraktür) cerrahi onarım ile birlikte azaltmak dışında etkisizdir. BOTOX®'un 50 prizm diyoptriden büyük sapmalarda, restriktif strabismusta, *lateral rectus* zayıflığı ile birlikte olan Duane sendromunda ve önceki bir cerrahi girişimde karşıt kasın fazla geri çekilmesiyle oluşan sekonder strabismusta etkinliği kuşkuludur. Etkinliği arttırmak için, zaman içinde tekrarlı enjeksiyonlara gerek duyulabilir.

Strabismus tedavisi için BOTOX® uygulaması sırasında orbitada iğne penetrasyonuna bağlı olarak, retinal dolaşımı tehlikeye atmaya yetecek ölçüde retrobulber hemoraji oluşmuştur. Orbitayı incelemek ve dekomprese etmek için uygun enstrümanların hazır bulundurulması önerilmektedir. İğne ile oküler (glob) penetrasyonları da görülmüştür. Bu durumun tanısı için bir oftalmoskop hazır bulundurulmalıdır.

Bir ya da daha çok ekstraoküler kasta indüklenen paralizi, uzaysal dezoriyentasyon, çift görme, ya da hareket takip bozukluğuna (past-pointing) neden olabilir. Tutulan gözün kapatılması bu semptomları hafifletebilir.

Servikal distoni

Servikal distoni hastaları çok hafif, ancak şiddetli de olabilen bir disfaji geçirme olasılığı hakkında bilgilendirilmelidir. Disfaji enjeksiyondan sonra iki ile üç hafta sürebilir, ancak enjeksiyondan sonra beş aya kadar sürdüğü de bildirilmiştir. Disfaji ile birlikte aspirasyon, dispne olasılığı vardır ve bazen tüple beslenme ihtiyacı oluşabilir. Ender olgularda disfajiyi izleyen aspirasyon pnömonisi ve ölüm bildirilmiştir.

Sternocleidomastoid kasına enjekte edilen dozun 100 ünite altında sınırlandırılması, disfaji oluşumunu azaltabilir. Boyun kas kütlesi daha küçük olan ya da *sternocleidomastoid* kasa bilateral enjeksiyon yapılan hastalarda disfaji riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Disfaji, toksinin özofagus kasına yayılmasına bağlı olabilir. *Levator scapulae* içine yapılan enjeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonu ve disfaji riskinde artış ile bağlantılı olabilir.

Disfaji besin ve su alımında azalmaya katkıda bulunabilir; bu durumun sonucunda kilo kaybı ve dehidrasyon görülebilir. Subklinik disfajisi olan hastalarda, BOTOX® enjeksiyonundan sonra daha şiddetli disfaji geçirme riski artabilir.

Kronik migren

Episodik migreni (ayda < 15 gün baş ağrıları) ya da kronik gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda, baş ağrısı profilaksisinde etkililik ve güvenlilik gösterilmemiştir. İlaç aşırı kullanımı baş ağrısı (sekonder baş ağrısı hastalığı) olan hastalarda BOTOX®'un güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

Mesane bozuklukları:

Hastanın hazırlanması ve izlenmesi

Steril ürin veya asemptomatik bakteriüri hastalarına, yerel standart uygulamaya göre profilaktik antibiyotik uygulanmalıdır.

Anti-trombosit tedavisini bırakma kararı alınmasında yerel kılavuzlar ve ilgili hasta için fayda/risk değerlendirmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Anti-koagülan tedavisi alan hastalar, kanama riskini azaltmak için uygun şekilde yönetilmelidir.

Sistoskopi yapılırken gerekli tıbbi özen gösterilmelidir.
Kateterize edilmeyen hastalarda, boşaltım sonrası residual idrar hacmi tedaviden sonra 2 hafta içinde gözlemlenmeli ve tıbbi olarak gerekli görülen sıklıkla 12 haftaya kadar düzenli olarak takip edilmelidir. Kateterizasyon gerekebileceği için hastalara idrarlarını boşaltma güçlüğü yaşamaları halinde doktorlarıyla temasa geçmeleri gerektiği söylenmelidir.

Aşırı aktif mesane
Aşırı aktif mesane ile birlikte üriner obstruksiyon bulgu ve semptomları olan erkekler, BOTOX® ile tedavi edilmemelidir.

Enjeksiyon öncesinde, yerel merkezdeki uygulamaya göre sedasyonla veya sedasyonsuz olarak, seyreltik lokal anestezikle intravezikal instilasyon kullanılabilir. Eğer bir lokal anestezik instilasyonu uygulanacaksa, enjeksiyon prosedürünün sonraki adımlarına geçilmeden önce mesane boşaltılmalı ve steril serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

Nörojenik detrusor aşırı aktivitesine bağlı üriner inkontinans
BOTOX® enjeksiyonu, sedasyonlu veya sedasyonsuz olarak genel veya lokal anestezi altında gerçekleştirilebilir. Eğer bir lokal anestezikle intravezikal instilasyon uygulanacaksa, enjeksiyon prosedürünün sonraki adımlarına geçilmeden önce mesane boşaltılmalı ve steril serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

Prosedüre bağlı olarak otonomik disrefleksi görülebilir. Acil tıbbi müdahale gerekebilir.

Deri ve deri apendaj bozuklukları:

Primer aksiller hiperhidroz
Potansiyel sekonder hiperhidroz nedenlerinin (örn. hipertiroidizm, feokromasitoma) ekarte edilmesi için, tıbbi geçmiş ve fiziksel muayenenin yanı sıra, gerekli spesifik ek incelemeler de yapılmalıdır. Bu işlemler, altta yatan hastalık tanısı ve/veya hastalığın tedavisi yapılmaksızın, semptomatik hiperhidroz tedavisi uygulamasından sakınılmasını sağlayacaktır.

Fasiyal dinamik çizgi tedavisi:

Kaşlar maksimum derecede çatık iken görülen glabellar çizgiler ve/veya maksimum gülümsemede görülen kaz ayağı çizgileri ve/veya maksimum kaş kaldırma sırasında görülen alın çizgileri
BOTOX®'un tek bir tedavi seansında tek hasta için kullanılması zorunludur. Ürünün kullanılmayan bölümü, bölüm 6.6'da anlatıldığı şekilde bertaraf edilmelidir. Ürünün hazırlanmasında, uygulanmasında ve aynı zamanda kalan kullanılmamış çözeltinin inaktivasyonu ve elden çıkarılmasında belirli önlemler alınmalıdır (Bkz. bölüm 6.6).

Glabellar çizgiler, maksimum gülümsemede görülen lateral kantal çizgiler (kaz ayağı çizgileri) veya maksimum kaş kaldırma sırasında görülen alın çizgilerini tedavi etmek için ilgili kaslara enjekte edilirken, BOTOX®'un bir kan damarı içine enjekte edilmediğinden emin olunmalıdır (Bkz. bölüm 4.2).

BOTOX®'un 18 yaş altı hastalarda glabellar çizgiler, kaz ayağı çizgileri veya alın çizgileri için kullanılması önerilmemektedir. 65 yaş üstü hastalarda sınırlı faz 3 klinik veri mevcuttur, bu nedenle bu yaş grubunda dikkatli kullanılmalıdır.

Sodyum klorür
Bu tıbbi ürün sulandırılmadan önce "flakon başına" 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva

eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Teorik olarak, botulinum toksininin etkisi aminoglikozid antibiyotikler ya da spektinomisin veya nöromüsküler iletiyi etkileyen diğer tıbbi ürünler (örn. nöromüsküler bloke edici ajanlar) ile potansiyalize olabilir.

Farklı botulinum nörotoksin serotiplerinin aynı anda ya da her birinin birkaç ay içerisinde uygulanmasının etkisi bilinmemektedir. Daha önceden uygulanan botulinum toksininin etkileri geçmeden bir başkasının uygulanmasıyla, aşırı nöromüsküler zayıflık oluşabilir.

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Klinik olarak anlamlı etkileşimler bildirilmemiştir.

Aşırı aktif mesanenin idamesinde BOTOX® enjeksiyonları ile antikolinerjiklerin eşzamanlı kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
BOTOX® belirgin bir şekilde gerekli olmadıkça çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi:
OnabotulinumtoksinA’nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BOTOX® belirgin bir şekilde gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
BOTOX®’un insanlarda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyon sırasında BOTOX® kullanımı önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:
OnabotulinumtoksinA’nın çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımının fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Erkek ve dişi sıçanlarla yapılan çalışmalar, fertilitede azalma göstermiştir (Bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkileri konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, BOTOX® asteni, kas zayıflığı, baş dönmesi (sersemlik) ve görme bozukluğuna neden olabilir; bu durumlar ise araç sürmeyi ve makine kullanmayı etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Genel
Kontrollü klinik çalışmalarda, araştırmacılar tarafından hastalarda BOTOX® ile ilgili olduğu düşünülen advers olaylar, blefarospazm için %35, servikal distoni için %28, pediyatrik serebral palsi için %17, primer aksiller hiperhidroz için %11, inmeye bağlı üst uzuv fokal spastisite için %16 ve inmeye bağlı alt uzuv fokal spastisitesi için %15 olarak bildirilmiştir. Aşırı aktif mesane klinik çalışmalarında insidans, ilk tedavide %26 olmuş ve ikinci tedavide %22 olmuştur. Nörojenik detrusor aşırı aktivitesine bağlı üriner inkontinans klinik çalışmalarında insidans, ilk tedavide %32 olmuş ve ikinci tedavide %18'e düşmüştür. Kronik migren klinik çalışmalarında, insidans ilk tedavide %26 olmuş ve ikinci tedavide %11'e düşmüştür.

Kontrollü klinik çalışmalar verileri temelinde, maksimum kaş çatılmasında görülen glabellar çizgiler için BOTOX® tedavisinden sonra advers reaksiyon görülen hastaların oranı %23'tür (plasebo: %19). Maksimum gülümsemede görülen kaz ayağı çizgileri için yapılan pivotal kontrollü klinik çalışmanın 1. tedavi döneminde advers reaksiyonlar, hastaların %8'inde (sadece kaz ayağı çizgileri için 24 ünite) ve %6'sında (44 ünite: kaz ayağı çizgileri için 24 üniteyle eş zamanlı glabellar çizgiler için 20 ünite uygulaması) görülmüştür, plaseboyla ise %5 olarak raporlanmıştır. Bu advers reaksiyonlar tedaviye, enjeksiyon tekniğine ya da her ikisine bağlı olabilir.

Maksimum kaş kaldırma sırasında görülen alın çizgilerine ilişkin klinik çalışmalarının 1. tedavi dönüsünde, araştırmacılar tarafından BOTOX® ile ilişkili kabul edilen advers olaylar, plasebo alan hastaların %8,9'una karşılık, 40 ünite (glabellar komplekse 20 ünite ile birlikte frontalise 20 ünite) ile tedavi edilen hastaların %20,6'sında ve 64 ünite (glabellar komplekse 20 ünite ve lateral kantal çizgi alanlarına 24 ünite ile birlikte frontalise 20 ünite) ile tedavi edilen hastaların %14,3'ünde bildirilmiştir.

Genel olarak, advers reaksiyonlar enjeksiyonu izleyen ilk birkaç gün içerisinde ortaya çıkar ve çoğunlukla geçici olmakla birlikte, birkaç ay ya da ender olgularda, daha uzun süreli olabilir.

Lokal kas zayıflığı, botulinum toksininin kas dokusundaki beklenen farmakolojik aktivitesini temsil etmektedir. Yine de, enjeksiyon yapılan kasın yanındaki kasta ve/veya enjeksiyon yerinden uzaktaki kaslarda zayıflık raporlanmıştır.

Herhangi bir enjeksiyon prosedüründen beklendiği gibi, lokalize ağrı, enflamasyon, parestezi, hipoestezi, hassasiyet, şişme/ödem, eritem, lokalize enfeksiyon, kanama ve/veya morarma enjeksiyon ile ilişkilendirilmiştir. İğneye bağlı ağrı ve/veya anksiyete, geçici semptomatik hipotansiyon ve senkop dahil, vazovagal yanıtlar görülebilir. Botulinum toksini enjeksiyonundan sonra ateş ve grip sendromu da bildirilmiştir.

Yan etkiler, sıklıklarına göre aşağıdaki kategorilere ayrılmaktadır: Çok yaygın (≥ 1/10); Yaygın (≥ 1/100 ile <1/10); Yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100); Seyrek (≥ 1/10.000 ile <1/1.000); Çok seyrek (<1/10.000); Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda, vücudun BOTOX®'un enjekte edilen bölgesine bağlı yan etkileri listelenmektedir.

NÖROLOJİK BOZUKLUKLAR:

Pediyatrik serebral palsi ile ilişkili fokal spastisite

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: Viral enfeksiyon, kulak enfeksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Somnolans, duruş bozukluğu, parestezi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Miyalji, kas zayıflığı, ekstremite ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Üriner inkontinans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Kırıklık, enjeksiyon bölgesinde ağrı, asteni

Yaralanma ve zehirlenme
Yaygın: Düşme

İnmeye bağlı fokal üst uzuv spastisitesi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Depresyon, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Hipertoni
Yaygın olmayan: Hipoestezi, baş ağrısı, parestezi, koordinasyon bozukluğu, amnezi

Kulak ve içkulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Bulantı, oral parestezi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Ekimoz, purpura
Yaygın olmayan: Dermatit, pruritus, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Ekstremite ağrısı, kas zayıflığı
Yaygın olmayan: Artralji, bursit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, ateş, grip benzeri hastalık, enjeksiyon bölgesinde hemoraji, enjeksiyon bölgesinde iritasyon

Yaygın olmayan: Asteni, ağrı, enjeksiyon bölgesinde aşırı duyarlılık, kırgınlık, periferik ödem
Yaygın olmayan olayların bazıları hastalığa bağlı olabilir.

İnmeye bağlı fokal alt uzuv spastisitesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Artralji, kas-iskelet sertleşmesi, kas zayıflığı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Periferik ödem

Yaralanma ve zehirlenme
Yaygın: Düşme

Tekrarlanan dozlarda genel güvenlilik profilinde değişiklik gözlemlenmemiştir.

Blefarospazm, hemifasyal spazm ve ilişkili distoniler

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, fasyal parezi, fasyal palsi

Göz hastalıkları
Çok yaygın: Göz kapağında pitozis
Yaygın: Noktalı keratit, lagoftalmi, göz kuruluğu, fotofobi, göz irritasyonu, lakrimasyon artışı
Yaygın olmayan: Keratit, ektropion, diplopi, entropion, görme bozukluğu, bulanık görme
Seyrek: Göz kapağında ödem
Çok seyrek: Ülseratif keratit, korneal epitel defekti, kornea perforasyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Ekimoz
Yaygın olmayan: Döküntü/dermatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: İrritasyon, yüzde ödem
Yaygın olmayan: Yorgunluk

Strabismus

Göz hastalıkları
Çok yaygın: Göz kapağında pitozis, göz hareketlerinde bozukluk
Yaygın olmayan: Oküler retrobulber hemoraji, göze penetrasyon, Holmes-Adie pupillası,
Seyrek: Vitröz hemoraji

Servikal distoni

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi, hipertoni, hipoestezi, somnolans, baş ağrısı

Göz hastalıkları:
Yaygın olmayan: Diplopi, göz kapağında pitozis

Solunum, göğüs ve mediyastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne, disfoni

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Disfaji
Yaygın: Ağız kuruluğu, bulantı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Kas zayıflığı
Yaygın: Kas-iskelet sertleşmesi, ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Acı
Yaygın: Asteni, grip benzeri hastalık, kırgınlık
Yaygın olmayan: Ateş

Kronik migren

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, migrenin kötüleşmesi dahil migren, fasyal parezi

Göz hastalıkları
Yaygın: Göz kapağında pitozis
Yaygın olmayan: Göz kapağında ödem

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Disfaji

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Pruritus, döküntü
Yaygın olmayan: Cilt ağrısı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Boyun ağrısı, miyalji, kas-iskelet ağrısı, kas-iskelet sertleşmesi, kas spazmları, kas gerginliği, kas zayıflığı
Yaygın olmayan: Çene ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı

* Plasebo kontrollü çalışmalarda, baş ağrısı ve migren, inatçı baş ağrısı/migren veya baş ağrısı/migrenin kötüleşmesi gibi ciddi vakalar dahil, plaseboya (%6) kıyasla BOTOX® ile (%9) daha sık bildirilmiştir. Tipik olarak enjeksiyonlardan sonraki ilk ay içinde meydana gelmiştir ve insidansları tekrarlanan tedavilerle azalmıştır.

Faz 3 çalışmalarda istenmeyen etkilerden ötürü ilacı bırakma oranı BOTOX®'da %3,8 iken

plaseboda %1,2 olmuştur.

MESANE BOZUKLUKLARI:

Aşırı aktif mesane

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu
Yaygın: Bakteriüri

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok yaygın: Dizüri
Yaygın: Üriner retansiyon, pollakiüri, lökositüri

Araştırmalar
Yaygın: Residual idrar hacmi*

* Kateterizasyon gerektirmeyen artmış boşaltım sonrası residual idrar hacmi (PVR)

Yaygın şekilde meydana gelen prosedüre bağlı istenmeyen etkiler disüri ve hematüri olarak tespit edilmiştir.

BOTOX® 100 ünite ile tedavi sonrası hastaların %6,5'inde aralıklarla temiz kateterizasyon başlatılmıştır, plasebo grubunda bu oran %0,4'tür.

Plasebo kontrollü klinik çalışmalara katılan 1.242 hastanın %41,4'ü (n=514), 65 yaş ve üzeri hastalardı ve %14,7'si (n=182) 75 yaş ve üzeri hastalardı. Bu çalışmalarda BOTOX® tedavisi sonrası 65 yaş ve üzeri hastaların genel güvenlilik profiliyle 65 yaş altı hastaların güvenlilik profili arasında hem plasebo hem de BOTOX® grubundaki yaşlı hastalarda genç hastalar ile kıyaslandığında idrar yolu enfeksiyonları insidansının daha yüksek olması dışında genel bir fark gözlemlenmemiştir.

Tekrarlanan dozlarda genel güvenlilik profilinde değişiklik gözlemlenmemiştir.

Nörojenik detrusor aşırı aktivitesine bağlı üriner inkontinans

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu[a,b], bakteriüri[b]

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Uykusuzluk[a]

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Konstipasyon[a]

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Kas zayıflığı[a], kas spazmları[a]

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok yaygın: Üriner retansiyon[a,b]
Yaygın: Hematüri*[a,b], disüri*[b], mesane divertikülü[a]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk[a], yürüme güçlüğü[a]

Araştırmalar
Çok Yaygın: Residual idrar hacmi**[b]

Yaralanma ve zehirlenme
Yaygın: Otonomik disrefleksi*[a], düşme[a]

*Prosedüre bağlı advers reaksiyonlar
** Kateterizasyon gerektirmeyen artmış PVR
[a] Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalarında gerçekleşen advers reaksiyonlar
[b] Başlangıçta kateterize edilmemiş MS hastalarında yapılan BOTOX® 100U onay sonrası çalışmalarında gerçekleşen advers reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda 200 ünite BOTOX® ile tedavi edilen hastaların %49,2'sinde, plasebo ile tedavi edilen hastaların %35,7'sinde idrar yolu enfeksiyonu bildirilmiştir (200 ünite ile tedavi edilen multipl skleroz hastalarında %53, plasebo alanlarda %29,3; omurilik hasarı olan ve 200 ünite ile tedavi edilen hastalarda %45,4, plasebo alanlarda ise %41,7 olmuştur). Klinik çalışmalarda 200 ünite BOTOX® ile tedavi edilen hastaların %17,2'sinde, plasebo ile tedavi edilenlerin %2,9'unda idrar retansiyonu görülmüştür (200 ünite ile tedavi edilen multipl skleroz hastalarında %28,8'inde plasebo alanlarda %4,5; omurilik hasarı olan ve 200 ünite ile tedavi edilen hastalarda %5,4; plasebo alanlarda ise %1,4 olmuştur.)

Tekrarlanan dozlarda advers reaksiyonlarda bir değişim gözlenmemiştir.

Pivotal çalışmalara katılan multipl skleroz (MS) hastalarında (BOTOX®=0,23, plasebo=0,2) ve ne BOTOX® 100 ünite onay sonrası çalışmalarına katılan ne de başlangıçta kateterize edilmemiş MS hastalarında (BOTOX®=0, plasebo=0,07) MS'in yıllık atak oranında (hasta yılı başına MS atak sayısı) bir fark görülmemiştir.

Pivotal çalışmalarda, tedaviden önce başlangıçta kateterize edilmemiş hastalarda 200 ünite BOTOX® ile tedavi sonrası %38,9'unda kateterizasyona başlanmış, buna karşılık plasebo alanlarda ise %17,3'ünde kateterizasyona başlanmıştır.

Başlangıçta kateterize edilmemiş MS hastalarında yapılan BOTOX® 100 ünitenin onay sonrası çalışmalarında, BOTOX® 100 ünite ile tedavi sonrası hastaların %15,2'sinde kateterizasyona başlanmış, buna karşılık plasebo alanlarda ise %2,6'sında kateterizasyona başlanmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

DERİ VE DERİ APENDAJ BOZUKLUKLARI:

Primer aksiller hiperhidroz

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, parestezi

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Ateş basmaları

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Hiperhidroz (aksilla dışı terleme), ciltte anormal koku, pruritus, subkütan nodül, alopesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Ekstremite ağrısı
Yaygın olmayan: Kas zayıflığı, miyalji, artropati

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı
Yaygın: Ağrı, enjeksiyon bölgesinde ödem, enjeksiyon bölgesinde hemoraji, enjeksiyon bölgesinde aşırı duyarlılık, enjeksiyon bölgesinde irritasyon, asteni, enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar

Primer aksiller hiperhidroz tedavisinde, enjeksiyondan sonraki 1 ay içerisinde hastaların %4,5'inde aksilla dışı terlemede artış bildirilmiş ve etkilenen anatomik bölgeler ile ilgili herhangi bir patern göstermemiştir. Hastaların yaklaşık %30'unda dört ay içerisinde rezolüsyon görülmüştür.

Kolda zayıflık da yaygın olmayan sıklık derecesinde bildirilmiştir (%0,7) ve hafif şiddette ve geçicidir. Tedavi gerektirmeden ve sekel bırakmadan iyileşmiştir. Bu advers olay tedaviye, enjeksiyon tekniğine ya da her ikisine birden bağlı olabilir. Yaygın olmayan bir olay olan kas zayıflığı bildirildiğinde, bir nörolojik muayene gündeme getirilebilir. Ek olarak, enjeksiyonların intradermal yerleşiminden emin olmak amacıyla, daha sonraki enjeksiyondan önce enjeksiyon tekniğinin yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir.

12 ile 17 yaş arası pediyatrik hastalarda (N=144) yürütülen, kontrollü olmayan bir BOTOX® güvenlilik çalışmasında (her bir aksillaya 50 ünite) birden daha çok hastada ortaya çıkan advers reaksiyonlar (her biri 2 hastada), enjeksiyon bölgesinde ağrı ve hiperhidrozdan (aksilla dışı terleme) ibarettir.

Glabellar çizgiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, sadece glabellar çizgiler için BOTOX® 20 ünite enjeksiyonunun ardından çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda bildirilmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan: Enfeksiyon

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, parestezi

Göz hastalıkları
Yaygın: Göz kapağında pitozis
Yaygın olmayan: Blefarit, göz ağrısı, görme bozukluğu

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Eritem
Yaygın olmayan: Ödem (yüz, göz kapağı, periorbital), fotosensitivite reaksiyonu, pruritus, deri kuruluğu, deride gerginlik

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Lokalize kas zayıflığı
Yaygın olmayan: Kas seğirmesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yüz ağrısı, enjeksiyon yerinde ödem, ekimoz, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde iritasyon
Yaygın olmayan: Grip sendromu, asteni, ateş

Kaz ayağı çizgilerinin tek başına veya Glabellar Çizgiler ile birlikte tedavisi

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, tek başına kaz ayağı çizgileri veya kaz ayağı çizgilerinin glabellar çizgiler ile eş zamanlı tedavisi için BOTOX® enjeksiyonunun ardından çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda bildirilmiştir:

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Göz kapağında ödem

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Enjeksiyon yerinde hematom*
Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde hemoraji*, enjeksiyon yerinde ağrı*, enjeksiyon yerinde parestezi

*Uygulamaya bağlı istenmeyen etkiler

Alın Çizgileri ve Glabellar Çizgilerin; Kaz Ayağı Çizgileri ile birlikte veya Kaz Ayağı Çizgileri olmadan tedavisi

Aşağıdaki istenmeyen etkiler; alın çizgileri ve glabellar çizgilerin (kaz ayağı çizgileri ile birlikte veya kaz ayağı çizgileri olmadan) eşzamanlı tedavisi için BOTOX® enjeksiyonunun ardından çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda bildirilmiştir:

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Göz kapağında pitozis[1]

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Ciltte gerginlik
Yaygın olmayan: Kaşta pitozis[2]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Enjeksiyon yerinde morarma*, enjeksiyon yerinde hematom*
Yaygın olmayan: Enjeksiyon yerinde ağrı*

[1]Göz kapağındaki pitozisin başlamasının ortalama süresi tedaviden sonraki 9 gündür

[2]Kaştaki pitozisin başlamasının ortalama süresi tedaviden sonraki 5 gündür
*Uygulamaya bağlı istenmeyen etkiler

İlave bilgilendirme

Aşağıdaki liste, Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8'e ek olabilecek, BOTOX® piyasaya verildikten sonra endikasyondan bağımsız olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonlarını ve tıbben ilişkili advers olayları içermektedir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anafilaksi, anjiyoödem, serum hastalığı, ürtiker

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Anoreksi

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Brakial pleksopati, disfoni, disartri, yüz parezi, hipoestezi, kas zayıflığı, miyastenia gravis, periferik nöropati, parestezi, radikülopati, nöbetler, senkop, yüz felci

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Dar açılı glokom (blefarospazm tedavisi için), strabismus, bulanık görme, görme bozukluğu, göz kuruluğu (perioküler enjeksiyonlar), göz kapağında ödem

Kulak ve içkulak hastalıkları
Bilinmiyor: Hipoakuzi, tinitus, vertigo

Kardiyak hastalıklar
Bilinmiyor: Aritmi, miyokard enfarktüsü

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Bilinmiyor: Aspirasyon pnömonisi (bazılarının ölümcül sonuçları olmuştur), dispne, solunum depresyonu, solunum yetmezliği

Gastrointestinal hastalıklar
Bilinmiyor: Abdominal ağrı, diyare, konstipasyon, ağız kuruluğu, disfaji, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Alopesi, dermatit psöriyaziform, eritem multiform, hiperhidroz, madarozis, prurit, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Kas atrofisi, miyalji, lokalize kas çekilmesi/istemsiz kas kasılmaları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor: Denervasyon, atrofi, halsizlik, pireksi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

BOTOX® doz aşımı göreceli bir terimdir ve doza, enjeksiyon bölgesine ve altta yatan doku özelliklerine bağlıdır. Kaza eseri BOTOX® enjeksiyonundan kaynaklanan herhangi bir sistemik toksisite olgusu gözlenmemiştir. Aşırı dozlar lokalize veya uzak bölgelerde, genel ve şiddetli nöromüsküler paraliziye neden olabilir.
Oral yoldan BOTOX® alınma olgusu bildirilmemiştir.

Doz aşımının bulgu ve semptomları, enjeksiyondan hemen sonra belirgin şekilde görülmez. Kaza eseri enjeksiyon ya da ağızdan alınma meydana gelirse ya da aşırı dozdan şüphelenilirse, hasta birkaç haftaya kadar tıbbi gözlem altında tutulmalı ve lokal ya da enjeksiyon bölgesinden uzakta, pitozis, diplopi, disfaji, disartri, generalize zayıflık ya da solunum yetmezliği gibi, progressif kas zayıflığı bulgu ve semptomları izlenmelidir. Bu hastalarda daha ileri tıbbi değerlendirme gündeme getirilmeli ve hospitalizasyonu da içerebilecek, uygun tıbbi tedavi anında uygulanmalıdır.

Eğer orofarinks ve özofagus kasları etkilenirse, aspirasyon oluşabilir ve aspirasyon pnömonisi gelişmesine yol açabilir. Eğer solunum kasları paralize olur veya yeterince zayıflarsa, iyileşme gerçekleşinceye kadar entübasyon ve yardımlı solunum gerekecektir. Ayrıca trakeostomi ve diğer genel destekleyici bakımla beraber uzun süreli mekanik ventilasyon gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:	Diğer kas gevşeticiler, periferik etkili ajanlar
ATC kodu:	M03AX01

Etki mekanizması:
OnabotulinumtoksinA, SNAP-25'i ayırarak, presinaptik kolinerjik sinir terminallerinden periferik asetilkolin salıverilmesini bloke eder. SNAP-25 asetilkolinin sinir sonlanımları içindeki veziküllerde depolanıp salıverilmesinde yer alan tümleşik bir proteindir.

Farmakodinamik etkisi:
Enjeksiyondan sonra başlangıçta belirli hücre yüzeyi reseptörlerine toksin hızlı ve yüksek bir afinite ile bağlanır. Bunu toksinin reseptör aracılı endositoz yoluyla plazma membranını geçmesi izler. Son olarak toksin, sitozol içine salıverilir. Bu son sürece, asetilkolin salıverilmesinde progresif bir inhibisyon eşlik eder. Klinik bulgular 2-3 gün içerisinde belirginleşir ve doruk etki enjeksiyondan sonra 5-6 hafta içerisinde görülür. Klinik bulgular, BOTOX®'un ağrıyı ve nörojenik inflamasyonu azalttığını ve kapsaisin ile indüklenmiş trigeminal sensitizasyon modelinde, kütanöz ateş ağrısı eşiğini yükselttiğini göstermektedir.

İntramusküler enjeksiyondan sonra düzelme, olağan halde 12 hafta içinde gerçekleşir, çünkü sinir terminalleri tomurcuklanmakta ve motor son plaklar ile yeniden bağlantı kurmaktadır. Ekrin ter bezlerinin hedeflendiği intradermal enjeksiyondan sonra, aksilla başına 50 ünite ile tedavi edilen hastalarda etki, ilk enjeksiyondan sonra ortalama 4-7 ay kalıcı olmuştur. Bununla birlikte, hastaların %27,5'inde etki süresi 1 yıl ya da daha uzundu. İntradermal BOTOX® enjeksiyonundan sonra, ter bezlerini inerve eden sempatik sinir sonlanmalarındaki iyileşme incelenmemiştir.

İntradetrusör enjeksiyondan sonra BOTOX®, asetilkolin salıverilmesini inhibe ederek detrusor aktivitesinin efferent yolaklarını etkiler. Ek olarak BOTOX®, afferent nörotransmitterleri ve duyusal yolakları inhibe edebilir.

BOTOX® ağrı oluşumuyla ilişkili nörotransmitterlerin salıverilmesini bloke eder. Baş ağrısı profilaksisi için varsayılan mekanizma, periferik sinyallerin merkezi sinir sistemine ulaşmasının bloke edilmesidir; bu blokaj, klinik öncesi ve klinik farmakodinamik çalışmalarda da görüldüğü gibi, merkezi sensitizasyonu inhibe etmektedir.

Klinik Etkinlik ve Güvenlilik

Nörolojik bozukluklar:

Fokal üst ekstremite spastisitesi ile ilişkili inme
Kontrollü ve açık, kontrolsüz çalışmalarda, belirli bir tedavi seansında, el bileği ve fleksor kaslarına uygulanan 200 ve 240 arası dozlar seçili kaslar arasında bölünmüştür. Kontrollü çalışmalarda, iki hafta içinde kas tonusunda düzelme görülmüş olup, zirve etki genellikle dört ila altı hafta içinde görülmüştür. Açık, kontrolsüz bir devam çalışmasında çoğu hastaya, 12 ila 16 haftalık bir aradan sonra kas tonusu üzerindeki etki kaybolduğunda tekrar enjeksiyon yapılmıştır. Bu hastalar, 54 haftada 960 Ünitelik bir maksimum kümülatif doz ile dört enjeksiyona kadar almıştır.

İnmeye bağlı alt uzuv spastisitesi
İnme sonrası ayak bileğini etkileyen alt uzuv spastisiteli erişkin hastalar ile çift kör, plasebo kontrollü, randomize, çok merkezli, Faz 3 klinik çalışma yapılmıştır. Toplam 120 hasta, ya BOTOX® (n=58) (toplam doz 300 ünite) ya da plasebo (n=62) alacak şekilde randomize edilmiştir.

MAS ayak bileği skorunda plaseboya göre, başlangıç noktasından 12. haftaya kadar genel değişiklik için primer sonlanma noktasında, eğri altındaki alan (EEA) yaklaşımıyla hesaplanan önemli gelişme gözlemlenmiştir. Plaseboya göre, 4., 6. ve 8. haftadaki bireysel tedavi sonrası visitlerinde de MAS ayak bileği skorunda başlangıçtan ortalama değişiklikte önemli gelişmeler gözlemlenmiştir. Bu visitlerde, tedaviye yanıt veren (en az 1 derece gelişme gösteren hastalar) hastaların oranı da (%67-%68), plasebo alan hastalara (%31-%36) göre önemli ölçüde yüksektir.

BOTOX® tedavisi, plaseboyla karşılaştırıldığında, araştırmacının fonksiyonel engelin klinik global etkisinin (clinical global impression (CGI)) önemli derecede gelişmesiyle de ilişkilendirilmiştir. Hekim Değerlendirme Cetveli (Physician's Rating Scale (PRS)) ile ölçülen fonksiyon ve yürüyüş şekli hızında klinik olarak anlamlı gelişme olmamıştır.

Faz 3 çalışmasından sonuçlar, aşağıdaki tabloda (Tablo 4) verilmektedir:

Tablo 4. Primer ve Anahtar Sekonder Etkililik Sonlanım Noktaları

MAS skorunda ortalama EEA	**BOTOX® (N=58)**	**Plasebo (N=62)**	**P-değeri**
EEA (0. günden 12. haftaya)	-8,5	-5,1	0,006
MAS skorunda başlangıç noktasından ortalama değişiklik			
Başlangıç	3,28	3,24	
1. Hafta	-0,61	-0,52	0,222
4. Hafta	-0,88	-0,43	< 0,001
6. Hafta	-0,91	-0,47	< 0,001

8. Hafta	-0,82	-0,43	< 0,001
12. Hafta	-0,56	-0,4	0,24
Tedaviye yanıt verenlerin yüzdesi*			
1. Hafta	%52,6	%38,7	0,128
4. Hafta	%67,9	%30,6	< 0,001
6. Hafta	%68,4	%36,1	< 0,001
8. Hafta	%66,7	%32,8	< 0,001
12. Hafta	%44,4	%34,4	0,272

*Başlangıçtan beri MAS skorunda en az 1 derece gelişme olan hastalar

Tekrarlanan tedavi ile istikrarlı yanıt gözlemlenmiştir.

Servikal distoni

Servikal distoni için güvenlilik ve etkililiği belirlemeye yönelik ilk kontrollü klinik deneme çalışmalarında sulandırılmış BOTOX® dozları 140 ila 280 Ünite arasında olmuştur. Daha yeni çalışmalarda dozlar 95 ila 360 Ünite aralığındadır (yaklaşık ortalama 240 Ünitedir). Klinik düzelme genellikle enjeksiyon sonrası ilk iki hafta içinde görülmektedir. Maksimum klinik fayda ise genellikle enjeksiyon sonrası altı haftada ortaya çıkmaktadır. Klinik çalışmalarda bildirilen fayda etkisinin süresi büyük bir değişkenlik (2 haftadan 33 haftaya kadar) göstermiş olup, tipik süre yaklaşık 12 haftadır.

Kronik migren

BOTOX® ağrı oluşumuyla ilişkili nörotransmiterlerin salıverilmesini bloke eder. BOTOX®'un kronik migren belirtilerini rahatlatmasındaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Klinik öncesi ve klinik farmakodinamik çalışmaları BOTOX®'un periferal sensitizasyonu baskıladığını göstermektedir, böylece merkezi sensitizasyonu da inhibe etmesi olasıdır.

Baş ağrısı profilaksisi için herhangi bir ilaç kullanmayan ve 28 günlük bir başlangıç döneminde, en az 4 epizod ve ≥ 15 baş ağrılı gün (en az 4 saatlik sürekli baş ağrısı) geçiren ve bunların en az %50'si migren ya da muhtemelen migren olan toplam 1384 kronik migren hastası, iki Faz 3 klinik çalışmada (191622-079 ve 191622-080) incelenmiştir. Hastaların başlangıç döneminde akut baş ağrısı ilaçları kullanmasına izin verilmiştir ve %66'sı akut ilaçları gereğinden fazla kullanmıştır.

Çalışmaların çift-kör fazları sırasında, 12 hafta arayla uygulanan iki BOTOX® tedavisinden elde edilen başlıca sonuçlar, aşağıdaki tabloda (Tablo 5) gösterilmektedir:

Hafta 24'te başlangıca göre ortalama değişim	**BOTOX®** N=688	**Plasebo** N=696	P-değeri
Baş ağrısı günlerinin sıklığı	-8,4	-6,6	p < 0,001
Orta derecede/şiddetli baş ağrısı günlerinin sıklığı	-7,7	-5,8	p < 0,001
Migren/muhtemel migren günlerinin sıklığı	-8,2	-6,2	p < 0,001
Baş ağrısı günlerinde %50 azalma olan hasta %'si	47%	35%	p < 0,001
Baş ağrısı günlerinde toplam kümülatif baş ağrısı saati	-120	-80	p < 0,001
Baş ağrısı epizodlarının sıklığı	-5,2	-4,9	p = 0,009
Total HIT-6* skorları	-4,8	-2,4	p < 0,001

* Baş Ağrısı Etki Testi

Tedavinin etkisi, erkek hasta alt grubunda (n=188) tüm çalışma popülasyonuna oranla daha düşük görülmüştür

Mesane bozuklukları:

Aşırı aktif mesane
İki çift kör, plasebo kontrollü, randomize, çok merkezli, 24 haftalık Faz 3 klinik çalışma (191622-095 ve 191622-520), üriner inkontinans, sıkışma hissi ve sıklık semptomları olan aşırı aktif mesane hastası ile gerçekleştirilmiştir. En az bir antikolinerjik tedavi ile semptomları kontrol altına alınamayan toplam 1105 hasta (yaş ortalaması 60 olan), 100 ünite BOTOX® (n=557) ya da plasebo (n=548) uygulanacak şekilde randomize edilmiştir.

Her iki çalışmada da plaseboyla karşılaştırıldığında, primer değerlendirme zamanı olan 12. haftada (başlangıç BOTOX® için 5,49; plasebo içinse 5,39'du), kuru kalan hastaların oranı dahil, BOTOX® (100 ünite) için üriner inkontinans epizotlarının günlük sıklığındaki başlangıç değişiminde önemli gelişme gözlemlenmiştir (bkz. aşağıdaki Tablo 6). Tedavi Yarar Ölçeğine göre, her iki çalışmada da plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, pozitif tedavi cevabı veren hastaların oranı (durumları "çok daha iyi" veya "daha iyi" oldu) BOTOX® grubunda önemli ölçüde daha fazladır. Plaseboyla karşılaştırıldığında, idrara çıkma, acil sıkışma ve noktüri epizotlarının günlük sıklığında da önemli iyileşmeler gözlemlenmiştir. Her bir mikstürisyon başına düşen idrar çıkarma hacmi de önemli ölçüde daha yüksektir. Tüm aşırı aktif mesane semptomlarında 2. haftadan itibaren önemli iyileşmeler gözlenmiştir.

BOTOX® tedavisiyle plaseboya göre İnkontinans Yaşam Kalitesi (I-QOL) Anketi (davranışlardan kaçınılması ve kısıtlanması, psikososyal etki ve sosyal mahcubiyet de dahil) ve King Sağlık Anketi (KHQ) (inkontinans etkisi, rol kısıtlanması, sosyal kısıtlanma, fiziksel kısıtlanma, kişisel ilişkiler, duygular, uyku/enerji ve etki/baş etme değerleri dahil) ile ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde önemli düzelmeler saptanmıştır.

65 yaş ve üstü hastalarla 65 yaş altı hastalar arasında BOTOX® tedavisi sonrası etkililik bakımından önemli fark gözlemlenmemiştir.

Tablo 6. Havuzlanmış Pivotal Çalışmalarda Başlangıçta Primer ve Sekonder Etkililik Sonlanım Noktaları ve Başlangıçtan Fark:

	BOTOX® 100 ünite (N=557)	**Plasebo (N=548)**	**p-değeri**
Üriner İnkontinans Epizotlarının Günlük Sıklığı*			
Ortalama başlangıç	5,49	5,39	
2. Haftada Ortalama Değişim†	-2,85	-1,21	<0,001
6. Haftada Ortalama Değişim†	-3,11	-1,22	<0,001
12. Haftada[a] Ortalama Değişim†	-2,80	-0,95	<0,001

Tedavi Fayda Ölçeği kullanıldığında Pozitif Tedavi Cevabı Oranı (%)			
2. Hafta	64,4	34,7	<0,001
6. Hafta	68,1	32,8	<0,001
12. Hafta[a]	61,8	28,0	<0,001
Miktürisyon Epizotlarının Günlük Sıklığı			
Ortalama Taban Çizgisi	11,99	11,48	
2. Haftada Ortalama Değişim	-1,53	-0,78	<0,001
6. Haftada Ortalama Değişim	-2,18	-0,97	<0,001
12. Haftada [b] Ortalama Değişim[†]	-2,35	-0,87	<0,001
İdrar Zorlaması Epizotlarının Günlük Sıklığı			
Ortalama Taban Çizgisi	8,82	8,31	
2. Haftada Ortalama Değişim	-2,89	-1,35	<0,001
6. Haftada Ortalama Değişim	-3,56	-1,40	<0,001
12. Haftada [b] Ortalama Değişim[†]	-3,30	-1,23	<0,001
İnkontinans Yaşam Kalitesi Toplam Puanı			
Ortalama Taban Çizgisi	34,1	34,7	
12. Haftada [bc] Ortalama Değişim[†]	+22,5	+6,6	<0,001
King Sağlık Anketi: Rol Sınırlaması			
Ortalama Taban Çizgisi	65,4	61,2	
12. Haftada [bc] Ortalama Değişim[†]	-25,4	-3,7	<0,001
King Sağlık Anketi: Sosyal Sınırlama			
Ortalama Taban Çizgisi	44,8	42,4	
12. Haftada[bc] Ortalama Değişim[†]	-16,8	-2,5	<0,001

[†] *12. haftada kuru (idrar kaçırma yaşamayan) hastaların yüzdesi BOTOX® grubu için %27,1 ve plasebo grubu için %8,4 idi. Üriner inkontinans epizodlarında başlangıca göre en az %75 ve %50 azalma sağlayan oranlar, BOTOX® grubunda sırasıyla %46,0 ve %60,5 iken plasebo grubunda sırasıyla %17,7 ve %31,0 olmuştur.*

[a] *Ko-primer sonlanım noktası*

[b] *Sekonder sonlanım noktası*

[c] *Önceden belirlenen minimal önemli değişiklik I-QOL için +10 ve KHQ için -5 puandır.*

BOTOX® tedavisini takiben ortalama cevap süresi, hastanın yeniden tedavi edilmesi için isteği baz alınarak 166 gündür (~24 hafta). Hastanın yeniden tedavi edilmek için isteği baz alınarak, açık etiketli uzatma çalışmasına devam edilen ve sadece BOTOX® 100 Ünite (N=438) tedavisi alan hastalarda ortalama cevap süresi 212 gündür (~30 hafta).

Faz 3 klinik çalışmalarda 40 yaş altı =88, %8), beyaz ırktan olmayan (n=101, %9,1) ve erkek (n=135, %12,2) olan kısıtlı sayıda hasta ile çalışılmış olsa da, bu alt grupta elde edilen veriler pozitif tedavi etkisini desteklemektedir. Kadınlara kıyasla erkeklerde üriner retansiyon, rezidü idrar hacmi ve pollaküri gibi istenmeyen etkiler daha yüksek insidansla görülmüştür. Erkeklerde co-primer sonlanım noktalarına dair sonuçlar aşağıda gösterilmektedir:

Tablo 7. Erkek Hastalarda Başlangıçta Co-primer Etkililik Sonlanım Noktaları ve Başlangıçtan Fark (Havuzlanmış Pivotal Çalışmalar):

	BOTOX® 100 ünite (N=61)	**Plasebo (N=74)**	**p-değeri**
Üriner İnkontinans Epizotlarının Günlük Sıklığı			
Ortalama başlangıç	5,61	4,33	
12. Haftada Ortalama Fark	-1,86	-1,23	0,612
Tedavi Fayda Ölçeği kullanıldığında Pozitif Tedavi Cevabı ile Oranı (%)			
12. Hafta	40,7	25,4	0,06

Açık etiketli uzatma çalışmasında toplam 839 hasta değerlendirilmiştir (191622-096). Her etkililik sonlanım noktası için hastalar, her tekrar tedaviyle pivotal çalışmalarla tutarlı yanıtlar tecrübe etmiştir. Birinci, ikinci ve üçüncü 100 ünitelik BOTOX® tedavilerinin ardından 12.

haftada üriner inkontinansın günlük sıklığında taban çizgisine göre ortalama azalmalar sırasıyla -3,07 (n=341), -3,49 (n=292) ve 3,49 (n=204) epizot olmuştur. Tedavi Fayda Ölçeğinde pozitif tedavi cevabı gösteren hastaların buna karşılık gelen oranları sırasıyla %63,6 (n=346), %76,9 (n=295) ve %77,3 (n=207) olmuştur.

Pivotal çalışmalarda, analiz edilmiş numuneli 615 hastadan hiç birinde nötralizan antikor gelişmemiştir. Pivotal faz 3 ve açık etiketli uzatma çalışmalarından alınan numuneleri analiz edilen hastalarda, BOTOX® 100 ünite doz aldıklarında 954 hastadan 0'ında nötralizan antikor gelişirken (%0), en az bir ünite 150 doz aldıktan sonra sonuç olarak 260 hastadan 3'ünde (%1,2) nötralizan antikor gelişmiştir. Bu üç hastadan biri klinik yarar görmeye devam etti. BOTOX®'la tedavi edilen popülasyonun tümüyle karşılaştırıldığında, nötralizan antikor geliştiren hastaların cevap süreleri genellikle daha kısa olmuş ve sonuç olarak daha sık tedavi almışlardır (bölüm 4.4'e bakılmalıdır).

Nörojenik detrusor aşırı aktivitesine bağlı üriner inkontinans

Pivotal Faz 3 Klinik Çalışmaları
İki çift kör, plasebo kontrollü, randomize, çok merkezli Faz 3 klinik çalışma (191622-515 ve 191622-516), nörojenik detrusor aşırı aktivitesine bağlı üriner inkontinansı olan, spontan boşaltım yapabilen ya da kateterize edilmiş hastaların katılımıyla gerçekleştirilmiştir. En az bir antikolinerjik ajanla hastalığı yeterince tedavi edilememiş toplam 691 omurilik hasarı ya da multipl skleroz hastası çalışmaya katılmıştır. Bu hastalar 200 ünite BOTOX® (n=227), 300 ünite BOTOX® (n=223), ya da plasebo (n=241) almak üzere randomize edilmişlerdir.

Her iki çalışmada da plaseboya göre, inkontinansı olmayan hastalar dahil 6. haftada primer zaman noktasında hem primer hem de sekonder sonlanım noktalarında BOTOX® 200 ünite için önemli gelişmeler gözlemlenmiştir (bkz. aşağıdaki Tablo 8). BOTOX® tedavisi, İnkontinans Yaşam Kalitesi Anketi (I-QOL)'ne göre sağlıkla ilgili yaşam kalitesi bakımından plaseboya göre önemli gelişmeler ile ilişkilendirilmiştir.

Bunların dışında BOTOX® 300 ünitenin 200 üniteye karşı bir ilave üstünlüğü görülmemiştir ve 200 ünitede daha iyi bir güvenlik profili gözlemlenmiştir.

Tablo 8. Havuzlanmış pivotal çalışmalarda primer ve sekonder son noktalar, başlangıç ve başlangıçtan fark:

	BOTOX® 200 ünite (N=227)	**Plasebo (N=241)**	**p-değeri**
Üriner İnkontinansın Haftalık Sıklığı			
Ortalama Taban Çizgisi	32,4	31,5	
2. Haftada Ortalama Değişim†	-17,7	-9,0	<0,001
6. Haftada [a] Ortalama Değişim †	-21,3	-10,5	<0,001
12. Haftada Ortalama Değişim†	-20,6	-9,9	<0,001

Maksimum Sistometrik Kapasite (ml)			
Ortalama Taban Çizgisi	250,2	253,5	
6. Haftada[b] Ortalama Değişim[†]	+153,6	+11,9	<0,001
İlk İstemsiz Detrusor Kasılması Sırasında Maksimum Detrusor Basıncı (cmH_20)			
Ortalama Taban Çizgisi	51,5	47,3	
6. Haftada[b] Ortalama Değişim[†]	-32,4	+1,1	<0,001
İnkontinans Yaşam Kalitesi Toplam Puanı[c,d]			
Ortalama Taban Çizgisi	35,37	35,32	<0,001
6. Haftada[b] Ortalama Değişim[†]	+25,89	+11,15	<0,001
12. Haftada Ortalama Değişim[†]	+28,89	+8,86	<0,001

[†] *6. hafta boyunca kuru hastaların (idrar kaçırma yaşamayan) yüzdesi, 200 Ünite BOTOX® grubu için %37,0 ve plasebo için %9,0 idi. İnkontinans epizodlarında başlangıca göre en az %75 azalma sağlayan oranlar sırasıyla %63,0 ve %24,0 idi. Başlangıca göre en az %50 azalma sağlayan oranlar sırasıyla %76 ve %39 idi.*

[a] *Primer sonlanım noktası*

[b] *Sekonder sonlanım noktası*

[c] *İnkontinans Yaşam Kalitesi Anketi (I-QOL) toplam skor aralığı 0'dan (maksimum sorun) 100'e kadardır (hiç sorun yok).*

[d] *Merkez çalışmalarda, İnkontinans Yaşam Kalitesi Anketi (I-QOL) toplam skoru için önceden belirlenmiş minimal öneme sahip değişiklik (MID) nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan hastalarca bildirilen tahmini skor olan 4-11 puan baz alınarak 8 puan olarak tespit edilmiştir.*

Hastanın tekrar kullanım isteği baz alındığında iki merkez çalışmada ortalama cevap süresi, 200 ünite grubunda 256-295 gün (36-42 hafta) olurken plasebo grubunda bu süre 92 gündür (13 hafta). Hastanın yeniden tedavi edilmek için isteği baz alınarak, açık etiketli uzatma çalışmasına devam edilen ve sadece BOTOX® 200 Ünite (N=174) tedavisi alan hastalarda ortalama cevap süresi 253 gündür (~36 hafta).

Her etkinlik son noktası için hastalar tekrar tedavilere tutarlı yanıtlar almışlardır.

Merkez çalışmalarda nörojenik detrüsor aşırı aktivitesi olan ve numuneleri analiz edilmiş 475 hastadan hiç birinde nötralize eden antikora rastlanmamıştır. İlaç geliştirme programında (açık etiketli uzatma çalışmaları da dahil) numuneleri analiz edilen hastalarda, sadece BOTOX® 200 ünite doz aldıktan sonra 300 hastanın 3'ünde nötralizan antikor gelişirken (%1), en az bir 300 ünite doz aldıktan sonra 258 hastanın 5'inde (%1,9) nötralizan antikor gelişmiştir. Bu sekiz hastadan dördü klinik yarar görmeye devam etmiştir. BOTOX®'la tedavi edilen popülasyonun tümüyle karşılaştırıldığında, nötralize eden antikor geliştiren hastaların genellikle cevap süreleri daha kısa olmuş ve sonuç olarak daha sık tedavi almışlar (bölüm 4.4'e bakılmalıdır).

Pivot çalışmalara katılan multipl skleroz (MS) hastalarında yıllık MS şiddetlenme oranı (yani bir yılda hasta başına MS şiddetlenme vakalarının sayısı) 200 ünite doz grubunda 0,23, plasebo grubunda ise 0,2 olmuştur. Uzun süreli bir çalışmadan alınan verileri içeren tekrarlayan BOTOX® tedavilerinde, yıllık MS şiddetlenme oranı, ilk iki BOTOX® tedavi döngüsünün her biri sırasında 0,19 olmuştur.

Onay Sonrası Çalışma

En azından bir antikolinerjik ajanla yeterince yönetilmemiş ve başlangıçta kateterize edilmemiş ve nörojenik detrüsor aşırı aktivitesinden dolayı idrar kaçırması olan multiple skleroz (MS) hastalarında plasebo kontrollü çift kör bir onay-sonrası çalışması yürütülmüştür. Bu hastalar ya 100 ünite BOTOX® (n=66) ya da plasebo (n=78) almaları için rastgele seçilmişlerdir.

İnkontinans epizodlarının günlük sıklığında, başlangıçtakine göre değişimin birincil etkinlik değişkeninde plaseboya kıyasla, BOTOX® (100 Ünite) için 6. haftadaki birincil etkinlik döneminde, inkontinans yaşanmamış hastaların yüzdesi de dahil olmak üzere, önemli iyileşmeler gözlemlenmiştir. Ürodinamik parametrelerde ve İnkontinans Yaşam Kalitesi anketinde (I-QOL),

davranış sınırlamasından kaçınma da dahil, fizikososyal etkide ve sosyal mahcubiyette de önemli iyileşmeler gözlenmiştir.

Onay sonrası çalışmadan çıkan sonuçlar aşağıda gösterilmiştir:

Tablo 9. BOTOX® 100 Ünite'nin Başlangıçta Kateterize Edilmeyen MS hastalarında yapılan Onay-Sonrası Çalışmasındaki Başlangıçtaki Primer ve Sekonder Sonlanım Noktaları ve Başlangıca Göre Değişiklik

	BOTOX ® 100 Ünite (N=66)	**Plasebo (N=78)**	**p-değerleri**
İdrar Kaçırmanın Günlük Sıklığı*			
Ortalama Başlangıç	4,2	4,3	
2. Haftadaki Ortalama Değişim	-2,9	-1,2	p<0,001
6[a]. Haftadaki Ortalama Değişim	**-3,3**	**-1,1**	**p<0,001**
12. Haftadaki Ortalama Değişim	-2,8	-1,1	p<0,001
Maksimum Sistometrik Kapasite (ml)			
Ortalama Başlangıç	246,4	245,7	
6[b]. Haftadaki Ortalama Değişim	**+127,2**	**-1,8**	**p<0,001**
Birinci İstemsiz Detrusor Kontraksiyon Sırasında Maksimum Detrusor Baskısı (cmH_2O)			
Ortalama Başlangıç	35,9	36,1	
6[b]. Haftadaki Ortalama Değişim	**-19,6**	**+3,7**	**p=0,007**
İnkontinans Yaşam Kalitesi Toplam Skoru[c,d]			
Ortalama Başlangıç	32,4	34,2	
6[b]. Haftadaki Ortalama Değişim	**+40,4**	**+9,9**	**p<0,001**
12. Haftadaki Ortalama Değişim	+38,8	+7,6	p<0,001

**Kuru hastaların yüzdesi (idrar kaçırma yaşanmayan) 6 hafta boyunca %53'tü (100 Ünite BOTOX® grubu) ve % 10,3'tü (plasebo).*

[a] *Primer sonlanma noktası*

[b] *Sekonder sonlanma noktası*

[c] *I-QOL toplam skor aralığı 0'dan (maksimum sorun) 100'e kadardır (hiç sorun yok).*

[d] *I-QOL toplam skoru için önceden belirlenmiş minimal önemli fark (MID) nörojenik detrusor aşırı aktivite hastalarında bildirilen MID tahmini skor olan 4-11 puan baz alınarak 11 puan olarak tespit edilmiştir.*

Hastanın yeniden tedavi edilmek için isteği baz alınarak, 88 gün (~13 hafta) olan plasebo ile karşılaştırıldığında BOTOX® 100 Ünite doz grubu için ortalama cevap süresi 362 gündür (~52 hafta).

Deri ve deri apendaj bozuklukları:

Primer aksiller hiperhidroz

Persistan bilateral primer aksiller hiperhidroz ile başvuran hastalarda çift-kör, çok-merkezli bir klinik çalışma (191622-505) yürütülmüştür. Üç yüz yirmi hasta, 50 ünite BOTOX® (n=242) ya da plasebo (n=78) almak üzere randomize edilmiştir. Tedaviye yanıt verenler, aksiller terlemede başlangıca göre en az %50 azalma gösteren olgular olarak tanımlanmıştır. Enjeksiyon sonrası 4. haftadaki primer sonlanım noktasında, BOTOX® grubunda yanıt oranı %93,8 iken, plasebo grubunda %35,9 olmuştur (p<0,001). BOTOX® ile tedavi edilen hastalar arasında yanıt verenlerin insidansı, 16 haftaya kadar, bütün tedavi sonrası zaman noktalarında, plasebo tedavisindeki hastalardakinden anlamlı düzeyde daha yüksek olmaya devam etti (p<0,001).

Açık tasarımlı bir izleme çalışmasına (191622-506), 3 seansa kadar BOTOX® tedavisi uygulanan 207 elverişli hasta kaydedilmiştir. Bütünüyle, 174 hasta kombine edilmiş 2 çalışmanın (4 ay çift-

kör ve 12 ay açık tasarımlı devam) 16 aylık toplam süresini tamamlamıştır. On altıncı haftada ilk (n=287), ikinci (n=123) ve üçüncü (n=30) tedavilerden sonra klinik yanıt insidansı, sırasıyla %85, %86,2 ve %80 olmuştur. Kombine tek-doz ve açık tasarımlı devam çalışması temelinde ortalama etki süresi, ilk tedaviyi izleyerek 7,5 aydı, ancak hastaların %27,5'i için etki süresi 1 yıl ya da daha uzun olmuştur.

12 ile 18 yaş arasındaki çocuklarda primer aksiller hiperhidroz tedavisi için BOTOX® kullanımına yönelik klinik çalışma deneyimi sınırlıdır. BOTOX®'un bu gruptaki etkililiği ve güvenliliği kesin bir şekilde belirlenmemiştir.

Fasiyal dinamik çizgi tedavisi:

Glabellar çizgiler
Kaşlar maksimum çatıklık durumunda iken aralarında orta derece ile şiddetli vertikal çizgiler (glabellar çizgiler) bulunan 537 hasta klinik çalışmalarda (191622-010 ve 191622-023) yer almıştır.

BOTOX® enjeksiyonları, glabellar çizgilerin şiddetini 4 aya kadar anlamlı derecede azaltmıştır. Ölçümler, araştırıcının maksimum çatıklık durumunda glabellar çizgi şiddeti değerlendirmesini ve olgunun kaşları arasındaki vertikal çizgilerin görünümündeki değişikliğe yönelik global değerlendirmesinden oluşmaktadır. Otuz gün enjeksiyondan sonra, BOTOX® tedavisindeki hastaların %80'i (325/405) araştırıcılar tarafından tedaviye yanıt veren olarak kabul edilmiştir (maksimum çatıklıkta hiç yok ya da hafif şiddetli); plasebo tedavisindeki hastalarda ise bu oran %3 (4/132) olmuştur. Aynı zaman noktasında, BOTOX® tedavisindeki hastaların %89'u (362/405), orta derecede ya da daha iyi bir düzelme elde ettiklerini düşünürken, bu oran plasebo tedavisindeki hastalarda %7 (9/132)'dir.

BOTOX® enjeksiyonları aynı zamanda, glabellar çizgilerin istirahat halindeki şiddetini de anlamlı ölçüde azaltmıştır.

BOTOX® ile 65 yaş üzerindeki hastalarda Faz 3 klinik veriler kısıtlıdır. Olguların yalnızca %6'sı (32/537) 65 yaş üzerindedir ve bu popülasyonda elde edilen etkililik sonuçları düşüktür.

Kaz ayağı çizgileri
Ya sadece maksimum gülümsemede orta ile şiddetli kaz ayağı çizgilere sahip (N=445, Çalışma 191622-098) ya da aynı zamanda maksimum kaş çatılmasında görülen glabellar çizgilere sahip (N=917, Çalışma 191622-099) toplam 1362 hasta, çalışmaya katılmıştır.

BOTOX® enjeksiyonları tüm zaman noktalarında plaseboya kıyasla 5 aya kadar maksimum gülümsemede görülen kaz ayağı çizgilerinin şiddetini belirgin derecede azaltmıştır ($p < 0,001$). Bu, maksimum gülümsemede kaz ayağı çizgilerinin hiç veya hafif derecesine ulaşan hastaların oranı ile ölçülmüştür. Tablo 10, primer etkililik sonlanım noktasının zaman noktası olan 30. gündeki sonuçları özetlemektedir.
Çalışma 191622-104'de (Çalışma 191622-099'a ilave), önceden plaseboya randomize edilen 101 hasta 44 ünitelik ilk tedavi dozlarını almak için kaydedilmiştir. BOTOX® ile tedavi edilen hastaların ilk aktif tedavilerini takiben 30. günde plaseboya kıyasla primer etkinlik sonlanım noktasında istatistiksel olarak belirgin faydası vardır. Yanıt oranı Çalışma 191622-099'da ilk tedaviyi takiben 30. günde 44 ünite grubuna benzerdir.

Tablo 10. 30. gün: Maksimum Gülümsemede Görülen Kaz Ayağı Çizgilerinin Araştırmacı ve Hasta Değerlendirmesi – Yanıt Veren Oranları (Hiç olmayan veya Hafif Kaz Ayağı Çizgilerine Ulaşan Hastaların %'si)

Klinik Çalışma	Doz	BOTOX®	Plasebo	BOTOX®	Plasebo
		Araştırmacı Değerlendirmesi		Hasta Değerlendirmesi	
191622-098	24 ünite (göz kenarı kırışıklığı çizgisi)	%66,7* (148/222)	%6,7 (15/223)	%58,1* (129/222)	%5,4 (12/223)
191622-099	24 ünite (göz kenarı kırışıklığı çizgisi)	%54,9* (168/306)	%3,3 (10/306)	%45,8* (140/306)	%3,3 (10/306)
	44 ünite (24 ünite kaz ayağı çizgileri; 20 ünite glabellar çizgiler)	%59,0* (180/305)	%3,3 (10/306)	%48,5* (148/305)	%3,3 (10/306)

*p<0,001 (Plaseboya karşı BOTOX®)

Her iki pivotal çalışmada gönüllü değerlendirmesine göre, her bir tedavi kürünü takiben 30. günde ve tüm zaman noktalarında plaseboya kıyasla BOTOX® için (24 ünite ve 44 ünite) maksimum gülümsemede kaz ayağı çizgilerinin görünüşünde başlangıçtan iyileşmeler görülmüştür (p<0,001).

BOTOX® 24 ünite ile tedavi ayrıca istirahat halinde görülen kaz ayağı çizgilerinin şiddetini belirgin derecede azaltmıştır.

Gönüllülerin 30 günlük (p<0,001) primer zaman noktasında ve tüm sonraki zaman noktalarında Fasiyal Çizgi Sonuçları (FLO-11) anketi kullanılarak yaş ve çekicilik üzerine kendilerini değerlendirmelerinde iyileşmeler de, her iki pivotal çalışmada plaseboya kıyasla BOTOX® için (24 ünite ve 44 ünite) görülmüştür.

Pivotal çalışmalarda hastaların %3,9'u (53/1362) 65 yaşından daha yaşlıdır. Bu yaş grubundaki hastaların araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere BOTOX® için (24 ünite ve 44 ünite) %36'lık tedavi yanıtı vardır.

BOTOX® ile tedavi edilen 916 hastanın (24 ünite uygulanan 517 hasta ve 44 ünite uygulanan 399 hasta) antikor oluşumu için analiz edilmiş örnekleri vardır. Hiç bir hasta nötralize edici antikor geliştirmemiştir.

Alın Çizgileri

Sadece maksimum kasma sırasında görülen orta ila şiddetli alın çizgileri ve glabellar çizgileri olan (N=254, Çalışma 191622-142) veya ayrıca maksimum gülme sırasında orta ila şiddetli kaz ayağı çizgileri de olan (N=568, Çalışma 191622-143) 822 hasta katılım sağlamış ve bütün birincil ve ikincil etkililik son noktalarının analizleri için birincil popülasyonlara dâhil edilmiştir. Kaş pitozisi ihtimalini en aza indirmek için, alın çizgileri, glabellar çizgiler ile birlikte tedavi edilmiştir.

Hem araştırmacı hem hasta değerlendirmelerinde, BOTOX® enjeksiyonları sonrasında maksimum kaş kaldırma sırasında görülen alın çizgilerinde "yok" veya "hafif" şeklinde bir şiddet puanı elde eden hastaların oranı, birincil etkililik son noktasının zaman noktası olan 30. günde plasebo ile tedavi edilen hastalardan daha yüksektir (aşağıdaki tabloya bakınız). İstirahat halinde görülen alın çizgilerinin şiddeti için başlangıçtan en az 1-derecelik bir iyileşme elde eden ve maksimum kasma sırasında üst yüz çizgilerinde "yok" veya "hafif" şeklinde bir şiddet elde eden hastaların oranı da sunulmaktadır.

Tablo 11. 30. Gün: Maksimum Kasma ve İstirahat Halinde Görülen Alın Çizgilerinin ve Üst Yüz Çizgilerinin Araştırmacı ve Hasta Değerlendirmeleri

Klinik Çalışma	**Sonlanma Noktası**	**BOTOX®**	**Plasebo**	**BOTOX®**	**Plasebo**
		Araştırmacı Değerlendirmesi		**Hasta Değerlendirmesi**	
Çalışma 191622-142 40 Ünite (20 Ünite alın çizgileri + 20 Ünite glabellar çizgiler)	Maks Kasma Sırasındaki Alın Çizgileri[a]	%94,8 (184/194)	%1,7 (1/60) p<0,0005	%87,6 (170/194)	%0 (0/60) p<0,0005
	İstirahat Halinde Görülen Alın Çizgileri[b]	%86,2 (162/188)	%22,4 (13/58) p<0,0001	%89,7 (174/194)	%10,2 (6/59) p<0,0001
Çalışma 191622-143 40 Ünite (20 Ünite alın çizgileri + 20 Ünite glabellar çizgiler)	Maks Kasma Sırasındaki Alın Çizgileri[a]	%90,5 (201/222)	%2,7 (3/111) p<0,0005	%81,5 (181/222)	%3,6 (4/111) p<0,0005
	İstirahat Halinde Görülen Alın Çizgileri[b]	%84,1 (185/220)	%15,9 (17/107) p<0,0001	8%3,6 (184/220)	%17,4 (19/109) p<0,0001
Çalışma 191622-143 64 Ünite (20 Ünite alın çizgileri+ 20 Ünite glabellar çizgiler + 24 Ünite kaz ayağı çizgileri)	Maks Kasma Sırasındaki Alın Çizgileri[a]	%93,6 (220/235)	%2,7 (3/111) p<0,0005	%88,9 (209/235)	%3,6 (4/111) p<0,0005
	İstirahat Halinde Görülen Üst Yüz Çizgileri[c]	%56,6 (133/235)	%0,9 (1/111) p<0,0001	n/a	

[a] Maksimum kaş kaldırma sırasında "yok" veya "hafif" şeklinde bir alın çizgisi şiddeti elde eden hastaların oranı

[b] İstirahat halinde görülen alın çizgilerinin şiddeti için başlangıçtan en az 1-derecelik bir iyileşme elde eden hastaların oranı

[c] Maksimum kasma sırasında her bir yüz bölgesi için alın çizgileri, glabellar çizgiler ve kaz ayağı çizgilerinde "yok" veya "hafif" şeklinde bir şiddet elde eden aynı hasta olarak tanımlanan cevap verici oranı

BOTOX® enjeksiyonları, plasebo ile karşılaştırıldığında, maksimum kaş kaldırma sırasında görülen alın çizgilerinin şiddetini 6 aya kadar anlamlı derecede azaltmıştır (p<0,05): Bu, her iki pivot çalışmada maksimum kaş kaldırma sırasında "yok" veya "hafif" şeklinde bir alın çizgisi şiddeti puanı elde eden hastaların oranı ile ölçülmüştür; Çalışma 191622-142'de 150. güne kadar (plasebo ile %0 olup BOTOX® ile tedavide %21,6'dır) ve Çalışma 191622-143'te 180. güne kadar (plasebo ile %0 olup BOTOX® ile tedavide %6,8'dir) ölçülmüştür.

Tüm 3 alanının tamamı, çalışma 191622-143'te (BOTOX® 64 U grubu) eşzamanlı olarak tedavi edildiğinde, BOTOX® enjeksiyonları glabellar çizgilerin şiddetini 6 aya kadar (kıyaslandığında plasebo ile %0 olup BOTOX® tedavisiyle %5,5'tir), lateral kantal çizgilerin şiddetini 6 aya kadar (kıyaslandığında plasebo ile %0 olup BOTOX® tedavisiyle %3,4'tür) ve alın çizgilerinin şiddetini 6 aya kadar (kıyaslandığında plasebo ile %0 olup BOTOX® tedavisiyle %9,4'tür) önemli ölçüde azaltmıştır.

Toplam 116 ve 150 hasta, 1 yıl boyunca 3 döngü olarak sırasıyla BOTOX® 40 Ünite (alın çizgilerine 20 Ünite ile glabellar çizgilere 20 Ünite) ve 64 Ünite (alın çizgilerine 20 Ünite, glabellar çizgilere 20 Ünite ve kaz ayağı çizgilerine 24 Ünite) almıştır. Alın çizgilerindeki düzelmeye ilişkin cevap oranı bütün tedavi döngülerinde benzerdir.

FLO-11 Anketi kullanılarak; alın çizgilerinden ne kadar rahatsız olduklarına, gerçek yaşlarından daha yaşlı göstermelerine ve çekiciliklerine ilişkin hastalar tarafından bildirilen algılardaki düzelmeler, Çalışma 191622-142 and 191622-143'teki 30. günün birincil zaman noktasında plaseboya kıyasla BOTOX® 40 Ünite (alın çizgilerine 20 Ünite ile glabellar çizgilere 20 Ünite) ve 64 Ünite (alın çizgilerine 20 Ünite, glabellar çizgilere 20 Ünite ve kaz ayağı çizgilerine 24 U) hastaların anlamlı düzeyde daha yüksek bir oranında (p<0,001) gözlemlenmiştir.

Yüz Çizgileri Memnuniyet Anketi (FLSQ) kullanılarak; Çalışma 191622-142'deki hastaların %78,1'i (150/192) ve Çalışma 191622-143'tekilerin %62,7'si (138/220), plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla (30. günde Çalışma 191622-142'de %19 (11/58) ve Çalışma 191622-143'te %18,9 (21/211) (her iki çalışmada p<0,0001)) BOTOX® 40 Ünite tedavisi ile (glabellar çizgilere 20 Ünite ile birlikte alın çizgilerine 20 Ünite) görünüşle ilişkili ve duygusal etkilerde düzelme bildirmiştir (kendini yaşlı hissetme, kendini beğenmeme, yorgun görünüm, kendini mutsuz hissetme ve sinirli görünüme ilişkin maddelerde tanımlandığı şekilde).

Aynı ankette, FLSQ kullanarak 60. gündeki birincil zaman noktasında çalışma 191622-142'deki hastaların %90,2'si (174/193) ve çalışma 191622-143'teki hastaların %79,2'si (175/221, 40 Ünite) veya %86,4'ü (203/235, 64 Ünite), plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla (çalışma 191622-142 ve 191622-143'te sırasıyla %1,7 [1/58], %3,6 [4/110]) BOTOX® 40 Ünite veya 64 Ünite ile "oldukça memnun" / "çoğunlukla memnun" olduklarını bildirmiştir (her iki çalışmada p<0,0001).

Pivot çalışmalarda hastaların %3,7'si (22/587) 65 yaşından büyüktür. Bu yaş grubundaki hastaların tedaviye cevabı (araştırmacı tarafından değerlendirildiği şekliyle), kıyaslandığında plasebo için %28,6 (2/7) olup 30. günde BOTOX® için %86,7'dir (13/15). BOTOX® ile tedavi edilen bu alt gruptaki cevap veren kişi oranları, genel popülasyonla benzerdir ancak hastaların az sayıda olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık yakalanamamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Bu ürünün doğası nedeniyle, etkin madde ile klasik emilim, dağılım, biyotransformasyon ve eliminasyon çalışmaları insanlarda yapılmamıştır.

Emilim
Güncel analitik teknoloji ile BOTOX®'un tavsiye edilen dozlarda intramüsküler enjeksiyonundan sonra periferik kanda belirlenmesi mümkün değildir.

Dağılım
Sıçanlardaki dağılım çalışmalarında, ^{125}I-botulinum nörotoksin A kompleksinin *gastrocnemius* kasına enjeksiyonundan sonra müsküler difüzyonunun yavaş olduğu ve bunu hızlı bir sistemik metabolizma ve idrarla atılımının izlediği gösterilmiştir.

Biyotransformasyon
Enjeksiyon yerinde, radyoaktivitenin büyük protein moleküllerine bağlı olduğu, plazmada ise küçük moleküllere bağlı olduğu bulunmuştur; bu durum, substratın hızlı bir sistemik metabolizmaya uğradığını göstermektedir.
Toksin muhtemelen proteazlar tarafından metabolize edilmektedir ve moleküler komponentler normal metabolik yollardan tekrar döngüye girmektedir.

Eliminasyon
Kastaki radyoaktif işaretli madde miktarı, yaklaşık 10 saatlik bir yarılanma ömrü göstermiştir.

Doz uygulamasından sonraki 24 saat içinde, radyoaktivitenin %60'ı idrarla atılmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum
Farmakokinetik doğrusallık değerlendirilmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
BOTOX®'un terapötik dozlarda sistemik dağılımının az olduğuna inanılmaktadır. Tek lif elektromiyografi tekniğinin kullanıldığı klinik çalışmalarda, enjeksiyon bölgesinden uzaktaki kaslarda elektrofizyolojik nöromüsküler aktivitenin arttığı ve buna herhangi bir klinik belirti ya da bulgunun eşlik etmediği gösterilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisiteye ilişkin geleneksel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler, BOTOX®'un nörotoksik yapısı dikkate alındığında, yüksek dozlardaki tahmin edilen aşırı farmakolojik etkiler dışında, insanlar açısından özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

Akut toksisite
Tek bir intramusküler (i.m.) BOTOX® enjeksiyonu alan maymunlarda, Etki Gözlemlenmeyen Seviye (NOEL), 4 ila 24 Ünite/kg aralığındadır. İ.M. LD_{50} 39 Ünite/kg olarak bildirilmiştir.

Tekrarlayan enjeksiyonda toksisite
Hayvanlara i.m. enjeksiyonların verildiği üç farklı çalışmada (sıçanlarda altı ay; genç maymunlarda 20 hafta; maymunlarda 1 yıl) NOEL sırasıyla şu BOTOX® dozaj seviyelerinde gözlemlenmiştir: <4 Ünite/kg, 8 Ünite/kg ve 4 Ünite/kg. Ana sistemik etki, vücut ağırlığı artışında geçici bir azalmadır.

Hayvan çalışmalarında BOTOX® 1 ay veya üstü dozaj aralıkları ile verildiğinde herhangi bir kümülatif etki belirtisi görülmemiştir.

Sıçanlarda <10 Ünite/kg'lik bir tek intradetrusor BOTOX® enjeksiyonun ardından vücut ağırlığında azalma gözlemlenmiştir. İstenmeyen enjeksiyonu simüle etmek için, maymunların prostatik üretrasına ve proksimal rektumuna, seminal vezikülüne ve üriner mesane duvarına bir tek BOTOX® dozu (~7 Ünite/kg) uygulanmış, herhangi bir advers klinik etki görülmemiştir. Ancak prostatik üretra ile proksimal rektuma tek BOTOX® dozu verilen maymunlarda ve bir tekrarlayan doz intraprostat çalışmasında mesane taşları gözlemlenmiştir. Anatomik farklılardan ötürü, bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir. 9 aylık bir tekrarlayan doz intradetrusor çalışmasında (4 enjeksiyon), 24 Ünite/kg'de göz kapağında düşme gözlemlenmiş ve ≥24 Ünite/kg'lik dozlarda ise mortalite gözlemlenmiştir. 12 Ünite/kg'de maymunlarda herhangi bir advers etki gözlemlenmemiş olup, bu doz, nörojenik detrusor aşırı aktivitesi nedeniyle üriner inkontinans için 200 Ünitelik tavsiye edilen klinik dozdan 3 kat fazla maruziyete karşılık gelmektedir (50 kg'lik bir kişiye göre).

Lokal toksisite
BOTOX®'un, tavşanlarda camsı cisme enjekte edildiğinde oküler veya dermal iritasyona yol açmadığı veya toksisite meydana getirmediği gösterilmiştir.
BOTOX® uygulaması sonrasında enjeksiyon yerlerinde alerjik veya enflamatuvar reaksiyonlar nadiren gözlemlenmiştir. Ancak hematom oluşumu meydana gelebilir.

Üreme toksikolojisi
Teratojenik etkiler

Gebe fare ve sıçanlara organogenez periyodu sırasında intramusküler enjeksiyon uygulandığında BOTOX®'un gelişim NOEL'i 4 Ünite/kg olmuştur. 8 ve 16 Ünite/kg'de osifikasyonda azalma (fareler) ve 16 Ünite/kg'de ise dil kemiğinde osifikasyon azalması (sıçanlar) gözlemlenmiştir. 8 ve 16 Ünite/kg'de fötal vücut ağırlıklarında azalma gözlemlenmiştir (sıçanlar).

Tavşanlarda bir aralık bulma çalışmasında 0,5 Ünit/kg/gün (gestasyonun 6 ila 18. günü) ile 4 ve 6 Ünite/kg (gestasyonun 6 ve 13. gününde uygulanmıştır) şeklindeki dozajlarda günlük enjeksiyonlar ölüme ve hayatta kalan annelerde düşüklere yol açmıştır. 0,125 Ünite/kg/gün ve 2 Ünite/kg dozaj gruplarının her birinde bir fetüste dış malformasyonlar gözlemlenmiştir. Tavşanlar, BOTOX® tedavisine karşı oldukça hassas bir tür gibi görünmektedir.

Doğurganlık ve üreme bozukluğu
BOTOX®'un i.m. enjeksiyonu sonrasında üreme NOEL'i erkek sıçanlarda 4 Ünite/kg ve dişi sıçanlarda 8 Ünite/kg'dir. Daha yüksek dozajlar, doğurganlıktaki doza bağlı azalmalarla ilişkilendirilmiştir. Gebeliğin meydana gelmesi halinde, tedavi edilen erkek veya dişi sıçanların döllediği veya taşıdığı embriyoların sayısında veya canlılığında herhangi bir advers etki olmamıştır.

Doğum öncesi ve sonrası gelişim üzerindeki etkiler
Dişi sıçanlarda üreme NOEL'i 16 Ünite/kg'dir. Gelişim NOEL'i ise 4 Ünite/kg'dir.

Antijenisite
BOTOX® farelerde yalnızca adjuvan varlığında antijenisite göstermiştir. BOTOX®'un, kobaylarda hafifçe antijenik olduğu bulunmuştur.

Kan uyumluluğu
Normal insan kanında 100 Ünite/ml BOTOX®'a kadar hemoliz tespit edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
İnsan albümini
Sodyum klorür

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

Potens çalışmalarında, ürünün sulandırılarak hazırlandıktan sonra 2 - 8ºC'de 5 güne kadar saklanabileceği gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa saklama süreleri ve kullanım öncesi koşullar, kullanıcının sorumluluğundadır ve normal olarak, 2°C – 8°C'de 24 saatten daha uzun olmamalıdır. Sulandırıldıktan sonra 2°C ila 8°C arasında buzdolabında saklanmak koşuluyla 24 saat içerisinde kullanılmalıdır. (Sulandırma/seyreltme (vs) kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştirilmediği sürece)

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C - 8°C) veya dondurucuda (-5°C veya daha altında) saklanmalıdır.

Sulandırılarak hazırlanmış tıbbi ürünün saklama koşulları için Bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk kapaklı ve aluminyum contalı, 10 ml kapasiteli renksiz tip 1 cam flakon.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Herhangi bir dökülmeye karşı önlem olarak, flakonun sulandırılması ve enjektörün hazırlanması, plastik astarlı bir kağıt havlu üzerinde yapılmalıdır.
BOTOX® yalnızca steril, koruyucu içermeyen serum fizyolojik (enjeksiyonluk %0,9 sodyum klorür) ile sulandırılmalıdır. Enjektöre uygun miktarda (aşağıdaki seyreltme tablosuna bakılmalıdır (Tablo 12)) seyreltici çekilmelidir.

Önemli bilgi:
Bir enjeksiyon prosedürü için farklı dozda BOTOX® kullanılacaksa, seyreltme sırasında 0,1 ml başına belirli ünite oluşturmak için doğru miktarda seyreltici kullanılmasına özen gösterilmelidir. Seyreltici miktarı BOTOX® 50U, BOTOX® 100U ve BOTOX® 200U arasında değişkenlik göstermektedir. Her şırınga uygun bir şekilde etiketlenmelidir.

Tablo 12. BOTOX® için seyreltme tablosu

	50 ünite flakon	100 ünite flakon	200 ünite flakon
Oluşan doz (0,1 ml başına ünite)	**50 ünitelik flakona eklenen seyreltici miktarı (steril, koruyucu içermeyen serum fizyolojik (enjeksiyonluk %0,9 sodyum klorür))**	100 ünitelik flakona eklenen seyreltici miktarı (steril, koruyucu içermeyen serum fizyolojik (enjeksiyonluk %0,9 sodyum klorür))	200 ünitelik flakona eklenen seyreltici miktarı (steril, koruyucu içermeyen serum fizyolojik (enjeksiyonluk %0,9 sodyum klorür))
20 ünite	**0,25 ml**	0,5 ml	1 ml
10 ünite	**0,5 ml**	1 ml	2 ml
5 ünite	**1 ml**	2 ml	4 ml
4 ünite	**1,25 ml**	2,5 ml	5 ml
2,5 ünite	**2 ml**	4 ml	8 ml
1,25 ünite	**4 ml**	8 ml	N/A

Enjeksiyon prosedürü için farklı dozda BOTOX® kullanılacaksa, seyreltme sırasında 0,1 ml başına belirli ünite oluşturmak için doğru miktarda seyreltici kullanılmasına özen gösterilmelidir. BOTOX® 50 ünite, 100 ünite ve 200 ünite için kullanılması gereken seyreltici miktarı farklıdır. Her şırınga uygun bir şekilde etiketlenmelidir.

BOTOX® kabarcıklanma ya da benzeri bir kuvvetli çalkalama ile denatüre olduğundan, seyreltici flakon içine yavaşça enjekte edilmelidir. Eğer vakum seyreltici flakon içine çekmiyor ise flakon atılmalıdır. Sulandırılarak hazırlanmış BOTOX® berrak, renksiz ile hafif sarı renkte, taneciksiz bir çözeltidir. Seyreltilmiş çözelti kullanmadan önce, berraklık ve tanecik içermemesi yönleriyle, görsel olarak incelenmelidir. BOTOX® flakonda seyreltildiğinde, kullanım öncesinde 24 saate kadar buzdolabında (2-8°C) saklanabilir. Sulandırarak hazırlama işleminin tarih ve saati, etiket üzerindeki boşluğa kaydedilmelidir. BOTOX®, intradetrusör enjeksiyon için enjektörde sulandırmayı takiben hemen kullanılmalıdr. Bu ürün yalnızca tek kullanım içindir ve kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Glabellar çizgilerin tedavisinde BOTOX®'un tek bir seansta, yalnızca tek bir hastanın tedavisi için kullanılması zorunludur.

Aşırı aktif mesane için BOTOX® 200U seyreltme talimatı:
- 200 ünite BOTOX® flakonu, 8 ml steril koruyucu içermeyen serum fizyolojik (enjeksiyonluk %0,9 sodyum klorür) eklenerek seyreltilmeli ve sonrasında flakon hafifçe karıştırılmalıdır.
- 10 ml'lik şırıngaya flakondan 4 ml çekilmelidir.
- Seyreltme işlemini 10 ml'lik şırıngaya 6 ml steril, koruyucu içermeyen serum fizyolojik (enjeksiyonluk %0,9 sodyum klorür) ekleyerek tamamlanmalıdır.

Bu işlem sonucunda 10 ml şırınga içinde toplam 100 ünite seyreltilmiş BOTOX® elde edilmiş olacaktır. Şırınga içinde seyreltme işleminin ardından ürün bekletilmeden kullanılmalıdır. Kullanılmamış serum fizyolojik çözeltisi atılmalıdır.

100 ünite ya da 50 ünite BOTOX® kullanılacağı zaman, seyreltme işlemi için ilgili dozun Kısa Ürün Bilgisi'ne bakılmalıdır.

Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi kaynaklı üriner inkontinans için BOTOX® 200U seyreltme talimatı:
- 200 ünite BOTOX® flakonu, 6 ml steril koruyucu içermeyen serum fizyolojik (enjeksiyonluk

%0,9 sodyum klorür) eklenerek seyreltilmeli ve sonrasında flakon hafifçe karıştırılmalıdır.
- 10 ml'lik 3 adet şırınganın her birine 2'şer ml çekilmelidir.
- Her bir 10 ml şırıngaya, 8'er ml steril koruyucu içermeyen serum fizyolojik (enjeksiyonluk %0,9 sodyum klorür) ilave edilip hafifçe karıştırılarak seyreltme tamamlanmalıdır.

Bu işlem sonucunda 3 adet 10 ml şırınga içinde toplam 200 ünite seyreltilmiş BOTOX® elde edilmiş olacaktır. Şırınga içinde seyreltme işleminin ardından ürün bekletilmeden kullanılmalıdır. Kullanılmamış serum fizyolojik çözeltisi atılmalıdır.

100 ünite ya da 50 ünite BOTOX® kullanılacağı zaman, seyreltme işlemi için ilgili dozun Kısa Ürün Bilgisi'ne bakılmalıdır.

BOTOX® için flakon, şırınga ve materyallerin güvenli bir şekilde bertaraf edilmesi için prosedür:

Güvenlilik açısından, kullanılmayan flakonlar atılmadan önce az miktarda su ile sulandırılmalı ve daha sonra otoklavlanmalıdır. Kullanılmış flakonlar, enjektörler ve dökülmüş çözelti vb. otoklavlanmalı, ya da kalan BOTOX®, 5 dakika süreyle dilüe hipoklorür çözeltisi (%0,5) kullanılarak inaktive edilmelidir.

Botulinum toksini işlenirken herhangi bir kaza durumunda öneriler:

Ürün işlenirken bir kaza oluşması durumunda, gerek vakumla kurutulmuş ürün halinde gerekse sulandırılmış halde iken, derhal aşağıda açıklanan uygun önlemler alınmalıdır.

Toksin ısıya ve belirli kimyasal ajanlara karşı çok duyarlıdır.

Herhangi bir döküntü silinmelidir. Vakumla kurutulmuş ürün için sodyum hipoklorür (Javel solüsyonu) ile ıslatılmış emici bir materyal, sulandırılarak hazırlanmış ürün için kuru bir emici materyal kullanılır.

Kontamine olmuş yüzeyler sodyum hipoklorür (Javel solüsyonu) ile ıslatılmış emici bir materyal ile temizlenmeli ve daha sonra kurutulmalıdır.

Flakon kırılırsa, cildin yaralanmasından kaçınılarak, cam parçaları dikkatle toplanmalı ve ürün yukarıda belirtildiği şekilde silinmelidir.

Eğer cilde sıçrarsa, önce sodyum hipoklorür çözeltisiyle ve daha sonra bol su ile iyice yıkanmalıdır.

Eğer göze sıçrarsa, gözler bol su ile ya da bir oftalmik göz yıkama çözeltisi ile iyice yıkanmalıdır.

Eğer enjeksiyonları yapan kişi kendini yaralarsa (kesme, batma), yukarıda belirtilenler uygulanmalıdır ve enjekte edilen doza göre uygun tıbbi adımlar atılmalıdır.

Bu kullanım, işleme ve elden çıkarma talimatlarına titizlikle uyulmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Allergan İlaçları Ticaret A.Ş.
Barbaros Mah. Begonya Sk.
Nidakule Ataşehir Batı Blok No:1
İç Kapı No:41 Ataşehir/İstanbul

Tel: (0 216) 512 22 00
Faks: (0 216) 425 96 10

8. RUHSAT NUMARASI

2022/784

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ