

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΒΟΤΟΧ

100 Μονάδες Allergan

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Βοτουλινική τοξίνη * τύπου Α, 100 μονάδες Allergan/φιαλίδιο

* από το βακτηρίδιο *Clostridium botulinum*

Οι μονάδες βοτουλινικής τοξίνης δεν είναι ανταλλάξιμες για διαφορετικά προϊόντα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ΒΟΤΟΧ ενδείκνυται για τη θεραπεία:

του βλεφαρόσπασμου, του ημίσπασμου προσώπου και των συσχετιζόμενων εστιακών δυστονιών.

της αυχενικής δυστονίας (σπαστικό ραιβόκρανο).

της εστιακής σπαστικότητας:

- που σχετίζεται με δυσμορφία άκρου ποδός (ιπποποδία) στη σπαστικότητα από εγκεφαλική παράλυση παιδιών ηλικίας 2 ετών ή μεγαλύτερα.
- καρπού και χεριού σε ενήλικες μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

της επιμένουσας σοβαρής πρωτοπαθούς μασχαλιαίας υπεριδρωσίας, η οποία παρεμποδίζει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και που δεν ανταποκρίνεται σε τοπική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι μονάδες βοτουλινικής τοξίνης δεν είναι ανταλλάξιμες για διαφορετικά προϊόντα. Οι συνιστώμενες δόσεις σε Μονάδες Allergan διαφέρουν από αυτές άλλων ιδιοσκευασμάτων βοτουλινικής τοξίνης.

Δεν έχουν διεξαχθεί επαρκείς μελέτες καθορισμού της δοσολογίας στους ηλικιωμένους. Η επιλογή της δόσης θα πρέπει να είναι η ίδια, ωστόσο συνιστάται η κατώτερη αποτελεσματική δόση.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ΒΟΤΟΧ στη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου, του ημίσπασμου προσώπου, ή της αυχενικής δυστονίας σε παιδιά (κάτω των 12 ετών) δεν έχει αποδειχθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ΒΟΤΟΧ στη θεραπεία της πρωτοπαθούς μασχαλιαίας υπεριδρωσίας δεν έχει διερευνηθεί σε παιδιά και σε εφήβους κάτω των 18 ετών.

Το ΒΟΤΟΧ προορίζεται μόνο για νοσοκομειακή χορήγηση. Θα πρέπει να παρέχεται μόνο από ιατρούς με κατάλληλη ειδίκευση, και εμπειρία στη θεραπεία και τη χρήση του απαιτούμενου

εξοπλισμού.

Γενικά, οι πλέον κατάλληλες δόσεις και ο αριθμός των σημείων έγχυσης ανά μυ δεν έχουν τεκμηριωθεί για όλες τις ενδείξεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις εξατομικευμένα θεραπευτικά σχήματα θα πρέπει να καθορίζονται από τον θεράποντα ιατρό. Τα βέλτιστα επίπεδα δόσεων θα πρέπει να καθορίζονται μετά από τιτλοποίηση.

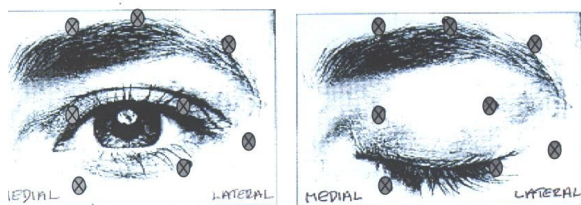
Ο συνιστώμενος ενιόμενος όγκος ανά σημείο μυός κυμαίνεται από 0.05 – 0,1 ml (σε βλεφαρόσπασμο, ημίσπασμο προσώπου) έως 0.1 – 0.5 ml (σε αυχενική δυστονία, εγκεφαλική παράλυση). Ο συνιστώμενος ενιόμενος όγκος για ενδοδερμική έγχυση στην πρωτοπαθή μασχαλιαία υπεριδρωσία είναι 0.1 – 0.2 ml.

Βλέπε επίσης τον πίνακα ανασύστασης στην παράγραφο § 6.6.

Για οδηγίες στη χρήση, στο χειρισμό και στην απόρριψη των φιαλιδίων, παρακαλώ αναφερθείτε στην παράγραφο §6.6.

Βλεφαρόσπασμος / Ημίσπασμος προσώπου

Το ανασυσταθέν ΒΟΤΟΧ ενίεται με τη βοήθεια μιας στειράς βελόνης 27-30 gauge / 0.40 – 0.30 mm. Δεν είναι απαραίτητη η χρήση ηλεκτρομυογράφου. Η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 1,25-2,5 Μονάδες και πρέπει να ενίεται στο μέσο και λοξό σφιγκτήρα μυ του άνω βλεφάρου, καθώς και στο λοξό σφιγκτήρα μυ του κάτω βλεφάρου. Μπορεί, επίσης, να γίνει έγχυση και σε επιπρόσθετα σημεία στην περιοχή του φρυδιού, του λοξού σφιγκτήρα μυός των βλεφάρων και στην ανώτερη περιοχή του προσώπου, στην περίπτωση που οι σπασμοί στα σημεία αυτά παρεμβαίνουν στην όραση. Αποφεύγοντας την έγχυση κοντά στον ανελκτήρα μυ του άνω βλεφάρου μπορεί να μειωθεί η επιπλοκή της πτώσης. Αποφεύγοντας εγχύσεις στο μέσο μυ του κάτω βλεφάρου, και ως εκ τούτου μειώνοντας τη διάχυση στον κατώτερο λοξό μυ, μπορεί να μειωθεί η επιπλοκή της διπλωπίας. Τα διαγράμματα που ακολουθούν υποδεικνύουν πιθανά σημεία έγχυσης:



Γενικά, τα πρώτα αποτελέσματα των ενέσεων εμφανίζονται εντός τριών ημερών φτάνοντας στη μέγιστη τιμή της μία έως δύο εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Κάθε θεραπεία διαρκεί τρεις μήνες περίπου, μετά την παρέλευση των οποίων η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί για όσο διάστημα χρειάζεται. Κατά τις επαναληπτικές θεραπείες, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι το διπλάσιο της αρχικής, αν η ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία θεωρείται ανεπαρκής. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει μικρό όφελος από την ένεση περισσότερων από 5,0 Μονάδες ανά σημείο. Η αρχική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 25 Μονάδες ανά οφθαλμό. Κανονικά, δεν διαπιστώνεται πρόσθετο όφελος με επανάληψη της θεραπείας πιο συχνά από μία φορά κάθε τρεις μήνες.

Για την αντιμετώπιση του βλεφαρόσπασμου, η συνολική δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 100 Μονάδες κάθε 12 εβδομάδες.

Οι ασθενείς με ημίσπασμο προσώπου ή διαταραχές της VII εγκεφαλικής συζυγίας πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία όμοια με εκείνη για τον ετερόπλευρο βλεφαρόσπασμο, και να γίνεται έγχυση στους λοιπούς προσβεβλημένους προσωπικούς μύες ως απαιτείται.

Αυχενική δυστονία

Το ανασυσταθέν ΒΟΤΟΧ ενίεται με τη βοήθεια βελόνης κατάλληλου μεγέθους (συνήθως 25 - 30 gauge / 0.50 – 0.30 mm).

Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία της αυχενικής δυστονίας τυπικά περιελάμβανε εγχύσεις ΒΟΤΟΧ

στον στερνοκλειδομαστοειδή, ανελκκτήρα της ωμοπλάτης, σκαληνό, σπληνιοειδή κεφαλικό/αυχενικό, ημιακανθώδη, μήκιστο και / ή τραπεζοειδή μυ. Ο κατάλογος αυτός δεν είναι πλήρης, εφόσον οποιοσδήποτε από τους μύες που ελέγχουν τη θέση της κεφαλής μπορεί να εμπλέκεται και επομένως να απαιτεί θεραπεία. Η μυϊκή μάζα και ο βαθμός της υπερτροφίας ή ατροφίας είναι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν όταν επιλέγεται η κατάλληλη δόση. Η μορφή της μυϊκής δραστηριότητας μπορεί να αλλάξει αυθόρμητα στην αυχενική δυστονία χωρίς αλλαγή στην κλινική παρουσίαση της δυστονίας.

Σε περίπτωση οποιασδήποτε δυσκολίας στην απομόνωση των μυών, οι ενέσεις πρέπει να γίνονται με χρήση ηλεκτρομυογράφου. Σε αρχικές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας για την αυχενική δυστονία οι δόσεις του ανασυσταθέντος BOTOX κυμαίνονται από 140 έως 280 Μονάδες. Σε πιο πρόσφατες μελέτες, οι δόσεις κυμαίνονται από 95 έως 360 Μονάδες (με ένα μέσο όρο προσέγγισης 240 Μονάδες). Όπως με κάθε θεραπευτική αγωγή, η αρχική δοσολογία σε παρθένο οργανισμό πρέπει να ξεκινά από τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερες από 50 Μονάδες σε κάθε σημείο. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερες από 100 Μονάδες στο στερνοκλειδομαστοειδή μυ. Για την ελαχιστοποίηση της συχνότητας εμφάνισης δυσφαγίας, ο στερνοκλειδομαστοειδής μυς δεν πρέπει να ενίεται αμφίπλευρα. Δεν πρέπει να ενίονται περισσότερες από 200 Μονάδες συνολικά κατά την πρώτη θεραπεία, ενώ οι ρυθμίσεις που θα γίνουν στις επόμενες θεραπείες εξαρτώνται από την αρχική ανταπόκριση. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερες από 300 Μονάδες ανά συνεδρία. Ο ιδανικός αριθμός των εγχυόμενων σημείων εξαρτάται από το μέγεθος του μυός.

Κλινική βελτίωση, γενικά, εμφανίζεται εντός των πρώτων δύο εβδομάδων από την έγχυση. Το μέγιστο κλινικό όφελος, γενικά, εμφανίζεται έξι περίπου εβδομάδες μετά από την έγχυση. Δεν συνιστώνται θεραπείες σε μεσοδιαστήματα μικρότερα των 10 εβδομάδων. Η διάρκεια του ωφέλιμου αποτελέσματος που αναφέρεται σε κλινικές δοκιμές παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις (από 2 μέχρι και 33 εβδομάδες) με τυπική διάρκεια 12 εβδομάδων περίπου.

Εγκεφαλική παράλυση σε παιδιά

Το ανασυσταθέν BOTOX ενίεται με τη βοήθεια μιας στείρας βελόνης μεγέθους 23-26 gauge / 0.60 – 0.45 mm. Η δόση κατανέμεται μέσω απλών ενέσεων στη μέση και λοξή κεφαλή του προσβεβλημένου γαστροκνημίου μυός. Στην ημιπληγία, η αρχική συνιστώμενη συνολική δόση είναι 4 Μονάδες /kg βάρους σώματος στο προσβεβλημένο μέλος. Στη διπληγία, η αρχική συνιστώμενη συνολική δόση είναι 6 Μονάδες /kg βάρους σώματος, κατανεμημένη στα δύο προσβεβλημένα μέλη. Η συνολική δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τις 200 Μονάδες.

Κλινική βελτίωση, γενικά, παρατηρείται εντός των δύο πρώτων εβδομάδων μετά από την έγχυση. Επαναλαμβανόμενες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν όταν το κλινικό αποτέλεσμα της προηγούμενης έγχυσης έχει ελαττωθεί αλλά όχι πιο συχνά από τρεις μήνες. Είναι πιθανό να μπορεί να υιοθετηθεί τέτοια δοσολογία ώστε το μεσοδιάστημα μεταξύ επαναλαμβανόμενων θεραπειών να είναι τουλάχιστον έξι μήνες.

Εστιακή σπαστικότητα άνω άκρων, που σχετίζεται με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Το ανασυσταθέν BOTOX ενίεται με τη βοήθεια μιας στείρας βελόνης μεγέθους 25, 27 ή 30 gauge σε επιφανειακούς μύες ή μακρύτερης βελόνης σε μυϊκό σύστημα με μεγαλύτερο βάθος. Ο εντοπισμός των ενεχόμενων μυών με τη βοήθεια τεχνικών ηλεκτρομυογραφικής καθοδήγησης ή νευροδιέγερσης ενδέχεται να φανεί χρήσιμος. Με τις πολλαπλές θέσεις έγχυσης, το BOTOX έρχεται σε πιο ομοιόμορφη επαφή με τις περιοχές εννεύρωσης του μυός. Η τεχνική αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στους μεγαλύτερους μύες.

Η ακριβής δοσολογία και ο αριθμός των θέσεων ένεσης πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με το μέγεθος, τον αριθμό και τη θέση των ενεχόμενων μυών, τη βαρύτητα της σπαστικότητας, την παρουσία τοπικής μυϊκής αδυναμίας και την ανταπόκριση του ασθενούς σε προηγούμενη θεραπεία.

Στα πλαίσια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, χορηγήθηκαν οι ακόλουθες δόσεις:

Συνολική δοσολογία

Μυς	Αριθμός σημείων
Εν τω βάθει κοινός καμπτήρας των δακτύλων του χεριού	15 - 50 Μονάδες, 1-2 θέσεις
Επιπολής κοινός καμπτήρας των δακτύλων του χεριού	15 - 50 Μονάδες, 1-2 σημεία
Κερκιδικός καμπτήρας του καρπού	15 - 60 Μονάδες, 1-2 σημεία
Ωλένιος καμπτήρας του καρπού	10 - 50 Μονάδες, 1-2 σημεία
Προσαγωγός του αντίχειρα	20 Μονάδες, 1-2 σημεία
Μακρός καμπτήρας του αντίχειρα	20 Μονάδες, 1-2 σημεία

Σε ελεγχόμενες και ανοικτές μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, σε κάθε θεραπευτική συνεδρία χρησιμοποιήθηκαν δόσεις μεταξύ 200 και 240 Μονάδων κατανεμημένες στους επιλεγμένους μύες.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για διάστημα 12 εβδομάδων μετά από μια θεραπευτική συνεδρία. Η βελτίωση του μυϊκού τόνου εμφανίστηκε εντός δύο εβδομάδων, με το μέγιστο αποτέλεσμα να παρατηρείται γενικά εντός τεσσάρων έως έξι εβδομάδων. Σε μια ανοικτή, μη ελεγχόμενη επαναλαμβανόμενη μελέτη οι περισσότεροι από τους ασθενείς υποβάλλονταν εκ νέου σε εγχύσεις μετά από ένα διάστημα 12 έως 16 εβδομάδων όταν το αποτέλεσμα στον μυϊκό τόνο είχε ελαττωθεί. Στους ασθενείς αυτούς έγιναν μέχρι 4 εγχύσεις με μια μέγιστη αθροιστική δόση των 960 units για την περίοδο των 54 εβδομάδων. Εάν αυτό κρίνεται κατάλληλο από τον θεράποντα ιατρό, μπορούν να χορηγηθούν επαναλαμβανόμενες δόσεις, όταν το αποτέλεσμα της προηγούμενης έγχυσης έχει ελαττωθεί. Επανεγχύσεις δε θα πρέπει να πραγματοποιηθούν πριν από 12 εβδομάδες. Η έκταση και η κατανομή της μυϊκής σπαστικότητας κατά τη στιγμή της επανέγχυσης ενδέχεται να υποδείξουν την ανάγκη αλλαγής της δόσης του BOTOX και των ενιέμενων μυών. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

Πρωτοπαθής μασχαλιαία υπεριδρωσία

Το ανασυσταθέν BOTOX (100 Μονάδες /4.0ml) ενίεται με τη βοήθεια μιας στείρας βελόνης μεγέθους 30 gauge. 50 Μονάδες BOTOX ενίονται ενδοδερμικά, κατανεμημένες εξίσου σε πολλαπλά σημεία, περίπου 1-2 cm από την υπεριδρωτική περιοχή της κάθε μασχάλης. Η υπεριδρωτική περιοχή μπορεί να καθοριστεί χρησιμοποιώντας πρότυπες τεχνικές χρώσεως, π.χ. δοκιμή αμύλου – ιωδίου του Minor. Δόση άλλη από 50 Μονάδες ανά μασχάλη δεν έχει μελετηθεί και συνεπώς δε συνιστάται.

Κλινική βελτίωση, γενικά, παρατηρείται εντός της πρώτης εβδομάδας μετά από την έγχυση. Επαναλαμβανόμενη έγχυση του BOTOX μπορεί να γίνει όταν το κλινικό αποτέλεσμα της προηγούμενης έγχυσης έχει ελαττωθεί και ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι αυτό είναι απαραίτητο. Εγχύσεις δεν θα πρέπει να επαναληφθούν πιο συχνά από 16 εβδομάδες. (βλέπε παράγραφο 5.1).

Όλες οι ενδείξεις

Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας μετά την πρώτη θεραπευτική συνεδρία, π.χ. απουσία σημαντικής κλινικής βελτίωσης από την αρχική κατάσταση μετά από ένα μήνα, πρέπει να γίνουν οι παρακάτω ενέργειες:

- Κλινική επαλήθευση, που μπορεί να περιλαμβάνει ηλεκτρομυογραφική εξέταση σε εξειδικευμένο περιβάλλον, της δράσης της τοξίνης στον εγχυόμενο μύ(ες).
- Ανάλυση των αιτιών αποτυχίας, π.χ. κακή επιλογή των μυών που πρέπει να γίνει η έγχυση, ανεπαρκής δοσολογία, κακή τεχνική εγχύσεως, παρουσία μόνιμης συστολής, πολύ αδύναμοι ανταγωνιστές μύες, παραγωγή αντισωμάτων εξουδετέρωσης της τοξίνης.
- Επανεκτίμηση της καταλληλότητας της θεραπείας με BOTOX.
- Εάν δεν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες σαν συνέπεια της πρώτης θεραπευτικής συνεδρίας δευτεροπαθώς, επαναλάβετε μια δεύτερη θεραπευτική συνεδρία ως ακολούθως: i) προσαρμόστε τη δόση λαμβάνοντας υπ' όψιν την ανάλυση της προηγούμενης αποτυχίας της θεραπείας, ii) χρησιμοποιείστε EMG (ΗΜΓ) και iii) διατηρείστε ένα μεσοδιάστημα τριών μηνών μεταξύ δύο θεραπευτικών συνεδριών.

Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας ή μειωμένου αποτελέσματος μετά από επαναλαμβανόμενες

εγχύσεις θα πρέπει να ακολουθηθούν εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι.

4.3 Αντενδείξεις

Το BOTOX αντενδείκνυται:

- σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στη βοτουλινική τοξίνη τύπου A, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του σκευάσματος.
- εάν υπάρχει λοίμωξη στο(α) προτεινόμενο(α) σημείο(α) έγχυσης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η σχετική ανατομία και οι τυχόν μεταβολές της ανατομίας που οφείλονται σε παλαιότερες χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να γίνονται γνωστές πριν από τη χορήγηση του BOTOX. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση των συνιστώμενων δόσεων και της συχνότητας χορηγήσεως του BOTOX.

Σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές και/ή άμεσης υπερευαισθησίας αντιδράσεις οι οποίες συμπεριλαμβάνουν περιπτώσεις αναφυλαξίας, ορονοσίας, κνίδωσης, οίδηματος μαλακών μορίων και δύσπνοιας. Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση του BOTOX είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα προϊόντα, συσχετιζόμενα με παρόμοιες αντιδράσεις. Αν συμβεί μια τέτοια αντίδραση, περαιτέρω έγχυση του BOTOX πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί άμεσα κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή όπως επινεφρίνη. Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε επίσης την παράγραφο 4.8γ).

Ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τη διασπορά της τοξίνης μακριά από το σημείο της χορήγησης, έχουν αναφερθεί (βλέπε παράγραφο 4.8), μερικές φορές καταλήγοντας σε θάνατο, ο οποίος σε ορισμένες περιπτώσεις συσχετίστηκε με δυσφαγία, πνευμονία και/ή σημαντική αδυναμία. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις μπορεί να αισθανθούν υπερβολική μυϊκή αδυναμία. Ασθενείς με σοβαρές (underlying) νευρολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων δυσκολιών στην κατάποση, βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Το προϊόν βοτουλινικής τοξίνης πρέπει να χρησιμοποιείται κάτω από την επίβλεψη ειδικού σε αυτούς τους ασθενείς και πρέπει να τους χορηγείται μόνο εάν το όφελος της θεραπείας θεωρείται ότι υπερβαίνει τον ενδεχόμενο κίνδυνο. Ασθενείς με ιστορικό δυσφαγίας και εισρόφησης θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με ιδιαίτερη προσοχή.

Ασθενείς ή οι άνθρωποι που τους φροντίζουν πρέπει να ενημερωθούν για την ανάγκη άμεσης ιατρικής φροντίδας εάν εμφανιστούν διαταραχές στην κατάποση, στην ομιλία καθώς και αναπνευστικές διαταραχές.

Μετά από έγχυση σε σημεία άλλα από αυτά του μυϊκού συστήματος του αυχένα, έχει επίσης αναφερθεί δυσφαγία (βλέπε την παράγραφο 4.4 «Αυχενική Δυστονία» για περισσότερες πληροφορίες).

Κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενης χρήσης του BOTOX (όπως με όλα τα σκευάσματα βοτουλινικής τοξίνης) μπορεί να παρουσιαστούν κλινικές διακυμάνσεις που οφείλονται σε: διαφορετική διαδικασία ανασύστασης του φιαλιδίου, στα μεσοδιαστήματα έγχυσης, στους μύες στους οποίους γίνεται έγχυση και στην ελαφρώς διαφορετική ισχύ που δίνεται από το βιολογικό τεστ που χρησιμοποιήθηκε.

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι της βοτουλινικής τοξίνης τύπου A μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με το BOTOX, αδρανοποιώντας τη βιολογική δραστηριότητα της τοξίνης. Αποτελέσματα ορισμένων μελετών δείχνουν ότι εγχύσεις του BOTOX σε πιο συχνά μεσοδιαστήματα ή σε υψηλότερες δόσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη συχνότητα σχηματισμού αντισωμάτων.

Όπως με κάθε θεραπεία με την οποία παρέχεται η δυνατότητα σε μη περιπατητικούς ασθενείς να επιστρέψουν στις προηγούμενες δραστηριότητές τους, πρέπει να προειδοποιούνται οι μη περιπατητικοί ασθενείς ότι πρέπει να επανέρχονται στις δραστηριότητές τους σταδιακά.

Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν το ΒΟΤΟΧ χρησιμοποιείται και συνυπάρχει φλεγμονή στα προτεινόμενα σημεία έγχυσης ή όταν υπάρχει υπερβολική αδυναμία ή ατροφία στον μυ στόχο. Προσοχή επίσης θα πρέπει να δίνεται όταν το ΒΟΤΟΧ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με περιφερικές κινητικές νευροπαθητικές νόσους (π.χ. μυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση ή κινητική νευροπάθεια).

Το ΒΟΤΟΧ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με μεγάλη προσοχή και κάτω από στενή επίβλεψη σε ασθενείς με αποδεδειγμένη υποκλινική ή κλινική έλλειψη νευρομυϊκής μετάδοσης π.χ. μυασθένεια gravis ή Σύνδρομο Eaton Lambert. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη ευαισθησία σε παράγοντες όπως το ΒΟΤΟΧ που μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική μυϊκή αδυναμία. Ασθενείς με νευρομυϊκές διαταραχές πιθανόν να εκτεθούν σε αυξημένο κίνδυνο κλινικά σημαντικών συστηματικών δράσεων συμπεριλαμβανομένων σοβαρής μορφής δυσφαγία και αναπνευστική καταστολή από την τυπική δόσολογία του ΒΟΤΟΧ.

Το ΒΟΤΟΧ περιέχει ανθρώπινη λευκωματίνη. Όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν παρασκευαστεί από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί τελείως η μετάδοση μολυσματικών παραγόντων. Για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων, εφαρμόζονται αυστηροί έλεγχοι για την επιλογή των δοτών και των προϊόντων. Επιπρόσθετα στη διαδικασία παραγωγής περιλαμβάνεται και μέθοδος αδρανοποίησης των ιών.

Όπως με κάθε ενέσιμη διαδικασία, τραυματισμός σχετιζόμενος με τη διαδικασία είναι πιθανόν να συμβεί. Μια έγχυση θα μπορούσε να οδηγήσει σε τοπική μόλυνση, πόνο, φλεγμονή, παραισθησία, υπαισθησία, ευαισθησία, οίδημα, ερύθημα και/ή αιμορραγία /μώλωπα. Πόνος συσχετιζόμενος με τη βελόνα και/ή νευρικότητα μπορεί να οδηγήσει σε αγγειοπνευμονογαστρικές αντιδράσεις π.χ. συγκοπή, υπόταση, κτλ. Προσοχή πρέπει να δίδεται όταν πραγματοποιείται έγχυση κοντά σε ευπρόσβλητα ανατομικά σημεία.

Βλεφαρόσπασμος

Ο μειωμένος βλεφαρισμός που ακολουθεί την έγχυση της βοτουλινικής τοξίνης στο σφιγκτήρα μυ των βλεφάρων μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες του κερατοειδούς. Θα πρέπει να γίνεται προσεκτική δοκιμή της ευαισθησίας του κερατοειδούς σε οφθαλμούς που έχουν χειρουργηθεί, να αποφεύγεται ένεση στην περιοχή του κάτω βλεφάρου για να αποφευχθεί εμφάνιση εκτροπίου, καθώς και εντατική αντιμετώπιση της τυχόν απόπτωσης του επιθηλίου. Αυτό ενδέχεται να απαιτήσει τη χορήγηση προστατευτικών σταγόνων, αλοιφής, με χρήση θεραπευτικών μαλακών φακών επαφής ή με το κλείσιμο του οφθαλμού με επίθεμα ή άλλη μέθοδο.

Εκχύμωση μπορεί να προκληθεί εύκολα στους μαλακούς ιστούς των βλεφάρων. Αυτό μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με την εφαρμογή ελαφράς πίεσης στο σημείο έγχυσης αμέσως μετά την ένεση.

Λόγω της αντιχολινεργικής δράσης της βοτουλινικής τοξίνης, προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα κινδύνου γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Αυχενική δυστονία

Οι ασθενείς με αυχενική δυστονία πρέπει να ενημερωθούν για την πιθανότητα να παρουσιάσουν δυσφαγία η οποία μπορεί να είναι πολύ ήπια αλλά και σοβαρή. Η δυσφαγία μπορεί να διαρκέσει για δύο ή τρεις εβδομάδες μετά την έγχυση, αλλά έχει αναφερθεί να διαρκεί μέχρι και πέντε μήνες μετά την έγχυση. Ως συνέπεια της δυσφαγίας είναι η πιθανή αναρρόφηση, δύσπνοια και ενίοτε η ανάγκη για παρεντερική διατροφή. Σε σπάνιες περιπτώσεις δυσφαγίας αναφέρθηκαν πνευμονία από αναρρόφηση και θάνατος.

Περιορίζοντας τη δόση στον στερνοκλειδομαστοειδή μυ σε λιγότερο από 100 Μονάδες, μπορεί να μειωθούν τα περιστατικά της δυσφαγίας. Ασθενείς με μικρότερο όγκο μυών στον τράχηλο ή ασθενείς στους οποίους γίνονται εγχύσεις αμφοτερόπλευρα στον στερνοκλειδομαστοειδή μυ έχει αναφερθεί ότι έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να παρουσιάσουν δυσφαγία. Η δυσφαγία αποδίδεται στη διάχυση της τοξίνης στους οισοφαγικούς μύες. Εγχύσεις στον ανελκτήρα μύ της ωμοπλάτης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού και δυσφαγία.

Η δυσφαγία μπορεί να συντελέσει στη λήψη μειωμένης ποσότητας φαγητού και νερού, με αποτέλεσμα απώλεια βάρους και αφυδάτωση. Ασθενείς με υποκλινική δυσφαγία μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρότερης μορφής δυσφαγία μετά από έγχυση του BOTOX.

Εστιακή σπαστικότητα που σχετίζεται με εγκεφαλική παράλυση σε παιδιά και σπαστικότητα καρπού και χεριού σε ενήλικες μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Το BOTOX είναι μια θεραπεία εντοπισμένης σπαστικότητας που έχει μελετηθεί μόνο σε σχέση με τα συνήθη θεραπευτικά σχήματα και δεν στοχεύει την αντικατάσταση αυτών των προτύπων θεραπείας. Το BOTOX δε φαίνεται να είναι αποτελεσματικό στη βελτίωση του εύρους των κινήσεων σε άρθρωση που παρουσιάζει μόνιμη σύσπαση.

Πρωτοπαθής μασχαλιαία υπεριδρωσία

Το ιατρικό ιστορικό και η κλινική εξέταση είναι απαραίτητα καθώς και πρόσθετες ειδικές εξετάσεις πρέπει να πραγματοποιηθούν, ώστε να αποκλειστούν πιθανές αιτίες δευτεροπαθούς υπεριδρωσίας (π.χ. υπερθυρεοειδισμός, φαιοχρωμοκύττωμα). Έτσι θα αποφευχθεί η συμπτωματική θεραπεία της υπεριδρωσίας χωρίς διάγνωση και / ή θεραπεία της λανθάνουσας ασθένειας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Θεωρητικά η δράση της βοτουλινικής τοξίνης μπορεί να ενισχυθεί από αμινογλυκοσίδες ή σπεκτινομυκίνη ή από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη νευρομυϊκή μεταβίβαση (π.χ. μυοχαλαρωτικά τύπου τουμποκουραρίνη).

Το αποτέλεσμα της χορήγησης διαφορετικών ορότυπων βοτουλινικής νευροτοξίνης την ίδια χρονική στιγμή ή σε μερικούς μήνες για τον καθένα είναι άγνωστο. Η υπερβολική νευρομυϊκή αδυναμία μπορεί να επιδεινωθεί με τη χορήγηση άλλης βοτουλινικής τοξίνης πριν την υποχώρηση των αποτελεσμάτων της προηγούμενης χορηγηθείσας βοτουλινικής τοξίνης.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις που να έχουν κλινική σημασία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το BOTOX δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Γαλουχία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για το εάν το BOTOX απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η χρήση του BOTOX κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν συνιστάται.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Τα αποτελέσματα του BOTOX στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων μπορεί να εκτιμηθούν μόνο μετά τη θεραπεία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α) Γενικά

Σύμφωνα με στοιχεία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες οι ασθενείς είναι πιθανό να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη θεραπεία με BOTOX σε ποσοστά 35% για τον βλεφαρόσπασμο, 28% για αυχενική δυστονία, 17% για εγκεφαλική παράλυση σε παιδιά και 11% για πρωτοπαθή μασχαλιαία υπεριδρωσία.

Το 16% των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες θεραπείας με BOTOX για εστιακή σπαστικότητα των άνω άκρων που σχετίζεται με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσίασαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια.

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται μέσα στις πρώτες ημέρες από την έγχυση και είναι παροδικές.

Σε σπάνιες περιπτώσεις οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να έχουν διάρκεια ορισμένων μηνών ή περισσότερο.

Εντοπισμένη μυϊκή αδυναμία αντιπροσωπεύει την αναμενόμενη φαρμακολογική δράση της βοτουλινικής τοξίνης στο μυϊκό ιστό.

Όπως αναμένεται με κάθε ενέσιμη διαδικασία, εντοπισμένος πόνος, ευαισθησία ή / και μώλωπες μπορεί να συσχετιστούν με την έγχυση. Πυρετός και συμπτώματα προσομοιάζοντα με γρίπης έχουν επίσης αναφερθεί μετά από εγχύσεις βοτουλινικής τοξίνης.

β) Ανεπιθύμητες ενέργειες – συχνότητα ανά ένδειξη

Για κάθε ένδειξη η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών τεκμηριώνεται κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Η συχνότητα ορίζεται ως ακολούθως: Πολύ συχνές (>1/10), Συχνές (>1/100, <1/10), Όχι συχνές (>1/1000, <1/100), Σπάνιες (>1/10000, <1/1000), Πολύ σπάνιες (<1/10000).

Βλεφαρόσπασμος / Ημίσπασμος προσώπου

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Όχι συχνές: Ζάλη, πάρεση προσώπου και παράλυση προσωπικού νεύρου.

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ συχνές: Βλεφαρόπτωση.

Συχνές: Στικτή κερατίτιδα, λαγόφθαλμος, ξηροφθαλμία, φωτοφοβία και δακρύρροια αυξημένη.

Όχι συχνές: Κερατίτιδα, εκτρόπιο, διπλωπία, εντρόπιο, διαταραχές στην όραση και όραση θαμπή.

Σπάνιες: Οίδημα βλεφάρου.

Πολύ σπάνιες: Έλκος κερατοειδούς.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: Εξάνθημα/δερματίτιδα.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Ερεθισμός και οίδημα προσώπου.

Όχι συχνές: Κόπωση.

Αυχενική δυστονία

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές: Ρινίτιδα και λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Ζάλη, υπερτονία, υπαισθησία, υπνηλία και κεφαλαλγία.

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: Διπλωπία και βλεφαρόπτωση.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: Δύσπνοια και δυσφωνία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: Δυσφαγία (βλέπε μέρος γ. πιο κάτω).
Συχνές: Ξηροστομία και ναυτία.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Πολύ συχνές: Μυϊκή αδυναμία.
Συχνές: Μυοσκελετική δυσκαμψία και πόνος.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Πόνος.
Συχνές: Εξασθένιση, γριππώδης συνδρομή και αίσθημα κακουχίας.
Όχι συχνές: Πυρεξία.

Εγκεφαλική παράλυση σε παιδιά

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ συχνές: Ιογενής λοίμωξη και λοίμωξη του ωτός.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Υπνηλία και παραισθησία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εξάνθημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: Μυαλγία και μυϊκή αδυναμία.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές: Ακράτεια ούρων.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Διαταραχή στο βάδισμα και αίσθημα κακουχίας.

Εστιακή σπαστικότητα άνω άκρων, που σχετίζεται με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: Κατάθλιψη και αϋπνία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Υπερτονία.
Όχι συχνές: Υπαισθησία, κεφαλαλγία, παραισθησία, ασυνέργεια και αμνησία.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: Ίλιγγος.

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: Ορθοστατική υπόταση.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Όχι συχνές: Ναυτία και παραισθησία στοματική.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Εκχύμωση και πορφύρα.
Όχι συχνές: Δερματίτιδα, κνησμός και εξάνθημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: Πόνος στα άκρα και μυϊκή αδυναμία.
Όχι συχνές: Αρθραλγία και θηλακίτιδα.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Αιμορραγία της θέσης ένεσης και ερεθισμός της θέσης ένεσης.

Όχι συχνές: Εξασθένιση, πόνος, υπερευαισθησία της θέσης ένεσης, αίσθημα κακουχίας και οίδημα περιφερικό.

Ορισμένα από τα όχι συχνά περιστατικά πιθανόν να συνδέονται με την ασθένεια.

Πρωτοπαθής μασχαλιαία υπεριδρωσία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία.

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: Ερύθημα με αίσθημα καύσου.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Όχι συχνές: Ναυτία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Υπεριδρωσία (μη εφίδρωση της μασχαλιαίας κοιλότητας).

Όχι συχνές: Κνησμός.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: Μυϊκή αδυναμία, μυαλγία, αρθροπάθεια και πόνος στα άκρα.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Αντίδραση της θέσης ένεσης και πόνος.

Όχι συχνές: Ασθένεια, οίδημα της θέσης ένεσης και άλγος της θέσης ένεσης.

Στην αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς μασχαλιαίας υπεριδρωσίας, αναφέρθηκε αύξηση της εφίδρωσης εκτός της μασχαλιαίας κοιλότητας σε ποσοστό 4.5% των ασθενών εντός 1 μηνός από την έγχυση και δεν παρατηρήθηκε εικόνα αντίστοιχη στα προσβεβλημένα ανατομικά σημεία. Υποχώρηση παρατηρήθηκε περίπου στο 30% των ασθενών εντός τεσσάρων μηνών.

Έχει επίσης αναφερθεί περιστασιακά (0.7%) αδυναμία στο βραχίονα και ήταν ήπια, παροδική, δεν απαιτήθηκε θεραπεία και ανέκαμψε χωρίς επακόλουθα. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να σχετίζεται με τη θεραπεία, με την τεχνική έγχυσης, ή και με τα δύο. Στο μη σύνηθες περιστατικό της μυϊκής αδυναμίας που έχει αναφερθεί, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η νευρολογική εξέταση. Επιπλέον, συνιστάται επαναξιολόγηση της τεχνικής έγχυσης πριν από την επόμενη έγχυση, ώστε να διασφαλιστεί το ενδοδερμικό σημείο των εγχύσεων.

γ) Επιπρόσθετες πληροφορίες

Η δυσφαγία ποικίλει σε σοβαρότητα από μέτρια έως σοβαρή, με πιθανότητα να προκληθεί αναρρόφηση, που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτεί ιατρική παρέμβαση βλέπε παράγραφο 4.4.

Ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τη διασπορά της τοξίνης μακριά από το σημείο της χορήγησης, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια (υπερβολική μυϊκή αδυναμία, δυσφαγία, εισρόφηση/πνευμονία από εισρόφηση με θανατηφόρο έκβαση σε ορισμένες περιπτώσεις). (βλέπε παράγραφο 4.4).

Από τότε που κυκλοφόρησε το φάρμακο έχουν αναφερθεί και οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες: δυσαρθρία, κοιλιακό άλγος, όραση θαμπή, πυρεξία, εστιακή προσωπική παράλυση, υπαισθησία, αίσθημα κακουχίας, μυαλγία, κνησμός, υπεριδρωσία, διάρροια, ανορεξία, υπακουϊα, εμβοές, ριζοπάθεια, συγκοπή, μυασθένεια gravis, πολύμορφο ερύθημα, ψωριασικού τύπου δερματίτιδα, έμμετος και διαταραχή βραχιονίου πλέγματος.

Έχουν επίσης σπάνια αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν σχέση με το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως αρρυθμία, και έμφραγμα του μυοκαρδίου ενίοτε με θανατηφόρο έκβαση. Σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς προϋπήρχαν παράγοντες κινδύνου μεταξύ των οποίων και καρδιαγγειακή νόσος.

Σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές και/ή άμεσης υπερευαισθησίας αντιδράσεις οι οποίες συμπεριλαμβάνουν περιπτώσεις αναφυλαξίας, ορονοσίας, κνίδωσης, οιδήματος μαλακών μορίων και δύσπνοιας. Ορισμένες από αυτές τις αντιδράσεις έχουν αναφερθεί είτε με τη χρήση του BOTOX ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες γνωστούς στην πρόκληση παρόμοιων αντιδράσεων.

Μια περίπτωση περιφερικής νευροπάθειας αναφέρθηκε σε έναν μεγάλοςωμο ενήλικα άνδρα μετά από τέσσερις εγχύσεις BOTOX, 1800 συνολικά Μονάδων (για σπασμό στον αυχένα και τη ράχη και για έντονο πόνο) για περίοδο μεγαλύτερη των 11 εβδομάδων.

Έχει αναφερθεί πολύ σπάνια γλαύκωμα κλειστής γωνίας μετά από θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη για τη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου.

Νεοεμφανιζόμενες ή υποτροπή επιληπτικών κρίσεων έχουν αναφερθεί, τυπικά σε ασθενείς προδιατεθειμένους να βιώσουν τέτοια περιστατικά. Η ακριβής σχέση αυτών των περιστατικών με την έγχυση βοτουλινικής τοξίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Οι αναφορές σε παιδιά ήταν κυρίως αναφορές από ασθενείς με εγκεφαλική παράλυση στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία για τη σπαστικότητα.

Πόνος συσχετιζόμενος με τη βελόνα και/ή άγχος είναι δυνατόν να προκαλέσουν αγγειοκινητικές αντιδράσεις.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις συστηματικής τοξικότητας ως αποτέλεσμα ακούσιας ένεσης του BOTOX. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατάποσης του BOTOX. Σημάδια υπερδοσολογίας δεν εμφανίζονται αμέσως μετά την έγχυση. Σε περίπτωση που συμβεί ακούσια έγχυση ή κατάποση, ο ασθενής πρέπει να τεθεί υπό ιατρική παρακολούθηση για αρκετές ημέρες για τυχόν σημεία ή συμπτώματα συστηματικής αδυναμίας ή μυϊκής παράλυσης.

Ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα δηλητηρίασης από τη βοτουλινική τοξίνη τύπου A (γενικευμένη αδυναμία, πτώση, διπλωπία, διαταραχές στην κατάποση και στην ομιλία, ή παράλυση των αναπνευστικών μυών) θα πρέπει να μεταφερθούν στο νοσοκομείο.

Αυξάνοντας τη δοσολογία, μια γενικευμένη και έκδηλη μυϊκή παράλυση μπορεί να συμβεί. Όταν επηρεαστούν οι μύες του στοματοφάρυγγα και του οισοφάγου, μπορεί να σημειωθεί εισρόφηση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονία από εισρόφηση. Εάν οι αναπνευστικοί μύες παραλύσουν απαιτείται διασωλήνωση και υποβοηθούμενη αναπνοή μέχρι πλήρους ανανήψεως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μυοχαλαρωτικά, περιφερικώς δρώντα
Κωδικός ATC: M03A X01

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά Δερματολογικά Σκευάσματα
Κωδικός ATC: D11AX

Η Βοτουλινική τοξίνη τύπου A αποκλείει την περιφερική απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στις προσυναπτικές χολινεργικές νευρικές απολήξεις μέσω της αποδόμησης της SNAP-25, μίας πρωτεΐνης

η οποία είναι απαραίτητη για την επιτυχημένη προσκόλληση και απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης από τα κυστίδια που ανευρίσκονται εντός των νευρικών απολήξεων.

Μετά την ένεση, παρατηρείται μία αρχική ταχεία δέσμευση υψηλής συγγένειας της τοξίνης σε ειδικούς υποδοχείς στις κυτταρικές επιφάνειες. Αυτή ακολουθείται από μεταφορά της τοξίνης δια μέσου της κυτταροπλασματικής μεμβράνης με επαγόμενη από τον υποδοχέα ενδοκυττάρωση. Τελικά, η τοξίνη απελευθερώνεται στην κυτταρόσολη. Αυτή η τελευταία διεργασία συνοδεύεται από προοδευτική αναστολή της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης. Τα κλινικά σημεία καθίστανται έκδηλα εντός 2-3 ημερών, με το μέγιστο αποτέλεσμα να παρατηρείται μέσα σε 5-6 εβδομάδες από την ένεση.

Η ανάνηψη μετά από ενδομυϊκή ένεση παρατηρείται υπό φυσιολογικές συνθήκες, μέσα σε 12 εβδομάδες από την ένεση καθώς εκφύονται νευρικές απολήξεις και επανασυνδέονται με τις τελικές απολήξεις. Μετά από ενδοδερμική ένεση, όπου ο στόχος είναι οι εξωκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες, το αποτέλεσμα διήρκησε κατά μέσο όρο 7.5 μήνες μετά την πρώτη έγχυση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 50 Μονάδες σε κάθε μασχάλη. Ωστόσο, στο 27.5 % των ασθενών το αποτέλεσμα διατηρήθηκε για 1 χρόνο ή περισσότερο. Η ανάνηψη των συμπαθητικών νευρικών απολήξεων που νευρώνουν τους ιδρωτοποιούς αδένες μετά από ενδοδερμική έγχυση με BOTOX δεν έχει μελετηθεί.

Πρωτοπαθής μασχαλιαία υπεριδρωσία

Μια διπλή-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη έγινε σε ασθενείς με επιμένουσα αμφοτερόπλευρη πρωτοπαθή μασχαλιαία υπεριδρωσία, ορίζοντας ως τιμή έναρξης σταθμιστικές μετρήσεις, αυτόματης παραγωγής ιδρώτα, 50mg τουλάχιστον σε κάθε μασχάλη, για πάνω από 5 λεπτά, σε θερμοκρασία δωματίου, σε ανάπαυση. Τριακόσιοι είκοσι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 50 Units BOTOX (N=242) είτε placebo (N=78). Ως ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία ορίστηκαν οι ασθενείς που έδειξαν 50% τουλάχιστον μείωση της μασχαλιαίας εφίδρωσης από την τιμή έναρξης. Στο αρχικό σημείο μέτρησης, την 4^η εβδομάδα μετά την έγχυση, το ποσοστό απόκρισης στην ομάδα του BOTOX ήταν 93,8% συγκρινόμενο με 35,9% στην ομάδα του placebo ($p<0.001$). Το ποσοστό των αποκρινόμενων στη θεραπεία με BOTOX ασθενών, μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με BOTOX εξακολούθησε να είναι σημαντικά υψηλότερο ($p<0.001$) από τους ασθενείς σε θεραπεία με placebo σε όλα τα μετά τη θεραπευτική αγωγή σημεία μέτρησης, για έως και 16 εβδομάδες. Σε μια επακόλουθη ανοικτή μελέτη, συμμετείχαν 207 επιλεγμένοι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν μέχρι 3 θεραπευτικές αγωγές με BOTOX. Συνολικά, 174 ασθενείς ολοκλήρωσαν πλήρως τις δύο συνδυασμένες μελέτες 16-μηνιας διάρκειας (4-μηνια διπλή-τυφλή και σε συνέχεια 12-μηνια ανοικτή). Η συχνότητα της κλινικής απόκρισης την 16^η εβδομάδα μετά την πρώτη ($n=287$), τη δεύτερη ($n=123$) και την τρίτη ($n=30$) θεραπευτική αγωγή ήταν 85,0%, 86,2% και 80% αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια του αποτελέσματος βασισόμενη στο συνδυασμό της εφ' άπαξ δόσης και της συνεχιζόμενης ανοικτής μελέτης ήταν 7,5 μήνες μετά την πρώτη θεραπευτική αγωγή, ωστόσο στο 27,5% των ασθενών η διάρκεια του αποτελέσματος ήταν 1 έτος ή μεγαλύτερη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας:

Μελέτες κατανομής σε αρουραίους υποδεικνύουν βραδεία διάχυση του συμπλόκου της νευροτοξίνης ¹²⁵I-botulinum A στο γαστροκνήμιο μυ μετά την ένεση, η οποία ακολουθείται από ταχύ συστηματικό μεταβολισμό και αποβολή από τα ούρα. Το ποσό του ραδιοσημασμένου υλικού στο μυ μειώθηκε κατά ημίσεια ζωή περίπου 10 ωρών. Στο σημείο της ένεσης, η ραδιενέργεια ήταν δεσμευμένη σε μεγάλα μόρια πρωτεΐνης, ενώ στο πλάσμα δεσμεύτηκε σε μικρά μόρια, γεγονός που υποδεικνύει ταχύ συστηματικό μεταβολισμό του υποστρώματος. Μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση, το 60% της ραδιενέργειας αποβλήθηκε από τα ούρα. Η τοξίνη πιθανώς μεταβολίζεται από πρωτεάσες και η μοριακή συνιστώσα ανακυκλώνεται μέσω φυσιολογικών μεταβολικών οδών.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλασικές μελέτες απορρόφησης, κατανομής, βιομετασχηματισμού και εξάλειψης της δραστικής ουσίας λόγω της φύσης του προϊόντος.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς:

Πιστεύεται ότι λαμβάνει χώρα μικρή συστηματική κατανομή των θεραπευτικών δόσεων του BOTOX.

Από κλινικές μελέτες με χρήση ηλεκτρομυογραφικών τεχνικών μονής ίνας αποδεικνύεται αυξημένη ηλεκτροφυσιολογική νευρομυϊκή δραστηριότητα σε απομακρυσμένους μύες από το σημείο της ένεσης, που δεν συνοδεύεται από οποιαδήποτε κλινικά σημεία ή συμπτώματα

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες αναπαραγωγής

Όταν χορηγήθηκαν ενέσεις BOTOX ενδομυϊκώς σε έγκυα ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια κατά την περίοδο της οργανογένεσης, το επίπεδο που δεν παρατηρήθηκε καμιά δράση (No Observed Effect Level - NOEL) ήταν 4, 1 και 0.125 Μονάδες/kg αντίστοιχα. Οι υψηλότερες δόσεις σχετίστηκαν με μείωση του σωματικού βάρους και / ή καθυστέρηση της οστέωσης του εμβρύου και στα κουνέλια παρατηρήθηκαν αποβολές των εμβρύων.

Άλλες μελέτες

Εκτός από την αναπαραγωγική τοξικότητα, έχουν πραγματοποιηθεί οι εξής προκλινικές μελέτες για την ασφάλεια του BOTOX: Οξεία τοξικότητα, τοξικότητα σε επανειλημμένες ενέσεις, τοπική ανοχή, μεταλλαξιγένεση, αντιγονικότητα, συμβατότητα με το ανθρώπινο αίμα. Οι μελέτες αυτές δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο σε αυξημένα δοσολογικά επίπεδα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους σε μια θεραπευτική συνεδρία είναι 300 Μονάδες (η οποία αντιστοιχεί σε 6 Μονάδες/Kg σε άνθρωπο βάρους 50kg). Η δημοσιευμένη ενδομυϊκή LD₅₀ σε νεαρούς πιθήκους είναι 39 Μονάδες/kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανθρώπινη λευκοματίνη
Χλωριούχο νάτριο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση έχει αποδειχθεί η σταθερότητα για 24 ώρες στους 2°C – 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C), ή φυλάσσετε στην κατάψυξη (σε θερμοκρασία -5 °C ή χαμηλότερη).

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

Έχει αποδειχθεί από μικροβιολογικές μελέτες και μελέτες δραστηριότητας ότι το προϊόν μετά την ανασύσταση, μπορεί να φυλαχθεί μέχρι και 5 ημέρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C.

Εφόσον το προϊόν δεν περιέχει κανένα συντηρητικό, οι συνθήκες πριν από τη χρήση και ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση, είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες σε θερμοκρασία +2°C σε +8°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, ονομαστικής χωρητικότητας 10 ml, με πώμα από ελαστικό και αλουμινένιο δακτύλιο ασφαλείας

Μεγέθη συσκευασίας:

- Κουτί που περιέχει ένα φιαλίδιο 100 μονάδων Allergan και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη.
- Συσκευασίες που περιέχουν δύο, τρία ή έξι κουτιά.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Είναι καλή πρακτική να εκτελείτε την ανασύσταση του φιαλιδίου και την προετοιμασία της σύριγγας πάνω σε απορροφητικό χαρτί με πλαστική επένδυση για τη συλλογή τυχόν χυμένων υγρών. Το BOTOX ανασυστάται με στείρο φυσιολογικό ορό χωρίς συντηρητικά (ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9 %). Η κατάλληλη ποσότητα του διαλύτη (βλέπε πίνακα αραίωσης παρακάτω) αναρροφάται σε μια σύριγγα.

Ποσό προστιθέμενου διαλύτη (Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9%)	Επιτυγχανόμενη δόση (Μονάδες ανά 0,1 ml)
0,5 ml	20,0 Μονάδες
1 ml	10,0 Μονάδες
2 ml	5,0 Μονάδες
4 ml	2,5 Μονάδες
8 ml	1,25 Μονάδες

Επειδή το BOTOX μετουσιώνεται παρουσία φυσαλίδων ή με έντονη ανάδευση, ο διαλύτης πρέπει να ενίεται προσεκτικά μέσα στο φιαλίδιο. Πετάξτε το φιαλίδιο εάν ένα κενό αέρος δεν επιτρέπει στο διαλύτη να εισέλθει σε αυτό. Το ανασυσταθέν BOTOX είναι διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα χωρίς παρουσία ξένων σωματιδίων. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για τη διαύγεια και την απουσία ξένων σωματιδίων πριν από τη χρήση. Μετά την ανασύστασή του, το BOTOX μπορεί να φυλαχθεί στο ψυγείο (σε θερμοκρασία 2-8°C) για διάστημα έως 24 ωρών πριν από τη χρήση. Το προϊόν αυτό είναι για μία μόνο χρήση και τυχόν μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Για την ασφαλή τους διάθεση, τα μη χρησιμοποιημένα φιαλίδια πρέπει να διαλύονται με μικρή ποσότητα νερού και στη συνέχεια να αποστειρώνονται σε κλίβανο. Τα χρησιμοποιημένα φιαλίδια, σύριγγες και χυμένες ποσότητες, κ.λπ. πρέπει να αποστειρώνονται σε κλίβανο, ενώ το υπόλοιπο BOTOX πρέπει να απενεργοποιείται με χρήση αραιού διαλύματος υποχλωριώδους άλατος (0,5%) επί 5 λεπτά.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Ireland

Αντιπρόσωπος στην Ελλάδα
NEXUS MEDICALS A.E.
Λεωφ. Μαρκοπούλου-Σουνίου

190 03 Μαρκόπουλο Αττικής
Τηλ. 229 90 41 350

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

40896/28-12-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

03/11/2000 / 08 Φεβρουαρίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/2007