Botox

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BOTOX
100 Allerganeenheden
poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

botulinumtoxine* type A, 100 Allerganeenheden/injectieflacon.
* van *Clostridium botulinum*
Botulinumtoxine-eenheden van verschillende producten zijn niet onderling uitwisselbaar.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.
Wit poeder.
BOTOX verschijnt als een dunne witte afzetting die op de bodem van de injectieflacon moeilijk zichtbaar kan zijn.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Neurologische aandoeningen:

BOTOX is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van:

- **Focale spasticiteit** van de enkel en voet bij ambulante **kinderen** van twee jaar of ouder **met hersenverlamming** als aanvulling op revalidatietherapie.
- **Focale spasticiteit** van de pols en de hand bij **volwassen patiënten** die een **CVA** hebben doorgemaakt.
- **Focale spasticiteit** van de enkel en de voet bij **volwassen patiënten** die een **CVA** hebben doorgemaakt (zie rubriek 4.4).
- **Blefarospasmen**, **hemifacialisspasmen** en geassocieerde focale dystonieën.
- **Cervicale dystonie** (spasmodische torticollis).
- Symptoomverlichting bij volwassenen die voldoen aan de criteria voor **chronische migraine** (hoofdpijn op ≥15 dagen per maand, waarbij deze op minstens 8 dagen gepaard gaat met migraine) bij patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op of intolerant zijn voor profylactische geneesmiddelen tegen migraine (zie rubriek 4.4).

BOTOX is geïndiceerd voor de behandeling van:

Blaasaandoeningen:

- **Idiopathische overactieve blaas** met symptomen van urine-incontinentie, urgency en pollakisurie bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op anticholinergica of die deze geneesmiddelen niet verdragen.
- Urine-incontinentie bij volwassenen met **neurogene detrusoroveractiviteit** bij een neurogene blaas door stabiel subcervicaal ruggenmergletsel of multipele sclerose.

Huid en huidgerelateerde aandoeningen:

- Persistente ernstige primaire **hyperhidrose van de oksels** die het dagelijks leven verstoort en niet reageert op topische behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Botulinumtoxine-eenheden van verschillende producten zijn niet onderling uitwisselbaar. De doses die worden aanbevolen in Allerganeenheden zijn niet dezelfde als die van andere preparaten van botulinumtoxine.

Een neuroloog die expert is in de behandeling van chronische migraine dient de diagnose van chronische migraine te stellen en BOTOX mag uitsluitend worden toegediend onder toezicht van een dergelijke neuroloog.

Oudere patiënten

Er is geen specifieke dosisaanpassing vereist voor het gebruik bij ouderen. De initiële dosering dient de laagste effectieve dosis voor de specifieke indicatie te zijn. Bij herhaal-injecties wordt de laagste doeltreffende dosis met het langste, klinisch aangewezen interval tussen injecties aanbevolen. Oudere patiënten met een significante medische voorgeschiedenis en die tegelijkertijd andere geneesmiddelen gebruiken, moeten met voorzichtigheid worden behandeld. Er zijn beperkte klinische gegevens bij patiënten ouder dan 65 jaar die met BOTOX worden behandeld voor spasticiteit van de bovenste en onderste ledematen na een CVA. Zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1 voor meer informatie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BOTOX bij de indicaties, andere dan degene beschreven voor de pediatrische patiënten in rubriek 4.1 zijn niet vastgesteld. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven voor andere indicaties dan pediatrische focale spasticiteit geassocieerd met hersenverlamming. Voor deze indicatie mag BOTOX alleen worden toegediend door artsen die ervaring hebben met de beoordeling en behandeling van pediatrische focale spasticiteit en als onderdeel van een gestructureerd revalidatieprogramma.

De momenteel beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten worden beschreven in rubriek 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1, zoals beschreven in onderstaande tabel.

• Blefarospasmen/Hemifacialisspasmen	12 jaar (zie rubriek 4.4 en 4.8)
• Cervicale dystonie	12 jaar (zie rubriek 4.4 en 4.8)
• Focale spasticiteit bij pediatrische patiënten	2 jaar (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8)
• Primaire hyperhidrose van de oksels	12 jaar (beperkte ervaring bij adolescenten tussen 12 en 17 jaar, zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1)
• Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten	5 – 17 jaar (zie rubriek 4.8 en 5.1)
• Overactieve blaas bij pediatrische patiënten	12 – 17 jaar (zie rubriek 4.8 en 5.1)

De volgende informatie is belangrijk:

Als verschillende injectieflacongrootten van BOTOX worden gebruikt bij dezelfde injectieprocedure, moet er op gelet worden dat de juiste hoeveelheid verdunningsmiddel wordt gebruikt om een bepaald aantal eenheden per 0,1 ml te reconstitueren. De hoeveelheid verdunningsmiddel verschilt voor BOTOX 50 Allerganeenheden, BOTOX 100 Allerganeenheden en BOTOX 200 Allerganeenheden. Elke spuit moet dienovereenkomstig worden voorzien van een etiket.

BOTOX mag alleen gereconstitueerd worden met een steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie. De juiste hoeveelheid verdunningsmiddel moet in een spuit worden opgetrokken. Zie de verdunningstabellen in rubriek 6.6.

Dit product is bestemd voor eenmalig gebruik en eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Voor instructies over het gebruik, de hantering en de verwijdering van injectieflacons, zie rubriek 6.6.

Wijze van toediening

Zie voor elke indicatie de specifieke richtlijnen die hieronder worden beschreven.
BOTOX dient enkel te worden toegediend door artsen met de juiste kwalificaties en ervaring met de behandeling, en het gebruik van de benodigde apparatuur.

De algemeen geldende optimale dosisniveaus en het aantal injectieplaatsen per spier werden niet voor alle indicaties bepaald. In deze gevallen moeten daarom individuele behandelingsschema's door de arts worden opgesteld. Het optimale dosisniveau dient met behulp van titratie vastgesteld te worden, maar de aanbevolen maximale dosis mag niet overschreden worden.

NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN:

Focale spasticiteit van het onderste ledemaat bij pediatrische patiënten

Aanbevolen naald:	Steriele naald met juiste maatvoering. De lengte van de naald moet worden bepaald op basis van de plaats en de diepte van de spier.

Toedieningsrichtlijn:

Lokalisatie van de betrokken spieren met technieken zoals elektromyografische (EMG) begeleiding van de naald, zenuwstimulatie of echografie wordt aanbevolen. Voorafgaand aan de injectie kan lokale anesthesie of lokale anesthesie in combinatie met minimale of matige sedatie worden toegepast, afhankelijk van de lokale praktijk. De veiligheid en werkzaamheid van BOTOX bij de behandeling van pediatrische spasticiteit is niet geëvalueerd onder algemene verdoving of diepe sedatie/analgesie.

Het volgende schema geeft de injectieplaatsen voor pediatrische spasticiteit van de onderste ledematen aan:



Aanbevolen dosis:

De aanbevolen dosis voor de behandeling van pediatrische spasticiteit van de onderste ledematen is 4 eenheden/kg tot 8 eenheden/kg lichaamsgewicht verdeeld over de aangetaste spieren.

BOTOX dosering per spier voor pediatrische spasticiteit van de onderste ledematen:

Geïnjecteerde spieren	BOTOX 4 eenheden/kg* (maximale eenheden per spier)	BOTOX 8 eenheden/kg** (maximale eenheden per spier)	Aantal Injectieplaatsen
Verplichte enkelspieren Gastrocnemius mediale kop	1 eenheid/kg (37,5 eenheden)	2 eenheden/kg (75 eenheden)	2
Gastrocnemius laterale kop	1 eenheid/kg (37,5 eenheden)	2 eenheden/kg (75 eenheden)	2
Soleus	1 eenheid/kg (37,5 eenheden)	2 eenheden/kg (75 eenheden)	2
Tibialis posterior	1 eenheid/kg (37,5 eenheden)	2 eenheden/kg (75 eenheden)	2

* niet hoger dan een totale dosis van 150 eenheden
** niet hoger dan een totale dosis van 300 eenheden

Maximale totale dosis:

De totale dosis BOTOX die per behandelingssessie in het onderste ledemaat wordt toegediend, mag niet hoger zijn dan 8 eenheden/kg lichaamsgewicht of 300 eenheden, afhankelijk van welke van de twee het laagst is. Indien de behandelende arts dit nodig acht, dient de patiënt in aanmerking te komen voor herinjectie wanneer het klinische effect van de vorige injectie is afgenomen, niet eerder dan 12 weken na de vorige injectie. Bij de behandeling van beide onderste ledematen mag de totale dosis niet hoger zijn dan de laagste van 10 eenheden/kg lichaamsgewicht of 340 eenheden, met een interval van 12 weken.

Bijkomende informatie:

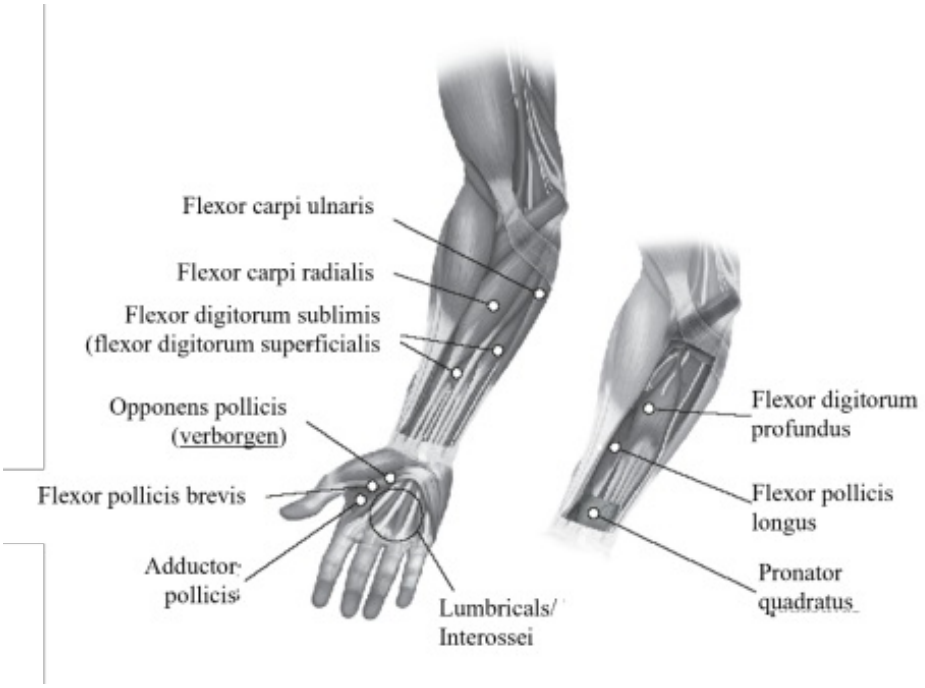
De behandeling met BOTOX is niet bedoeld ter vervanging van de gebruikelijke standaard van zorgrevalidatieschema's. Gewoonlijk wordt een klinische verbetering gezien binnen de eerste twee weken na injectie. Herhaalbehandelingen kunnen toegediend worden wanneer het klinische effect van een vorige injectie vermindert, maar niet frequenter dan iedere drie maanden.

Focale spasticiteit van de bovenste ledematen geassocieerd met CVA bij volwassenen

Aanbevolen naald: Steriele naald van 25, 27 of 30 gauge. De lengte van de naald dient bepaald te worden op basis van de plaats en de diepte van de spier.

Toedieningsrichtlijn: Het kan nuttig zijn de betrokken spieren te lokaliseren met elektromyografie of zenuwstimulatie- of ultrasone technieken. Injectie van BOTOX op meerdere plaatsen resulteert in een gelijkmatiger contact met de bezenuwingszones van de spier, wat vooral nuttig is in grotere spieren.

Het volgende schema geeft de injectieplaatsen voor spasticiteit van de bovenste ledematen bij volwassenen weer:



Aanbevolen dosis: De aanbevolen dosis voor de behandeling van spasticiteit van de bovenste ledematen bij volwassenen is maximaal 240 eenheden, verdeeld over de aangetaste spieren, zoals vermeld in de volgende tabel. De maximale dosis bij één behandeling is 240 eenheden.

De juiste dosering en aantal injectieplaatsen dienen per individu aangepast te worden, op grond van de grootte, het aantal en de ligging van de betrokken spieren, de ernst van de spasticiteit, aanwezigheid van lokale spierzwakte en de respons van de patiënt op eerdere behandelingen.

Spier	**Aanbevolen dosis; Aantal injectieplaatsen**
Onderarm Pronator quadratus	10 - 50 eenheden; 1 plaats
Pols Flexor carpi radialis Flexor carpi ulnaris	 15 - 60 eenheden; 1-2 plaatsen 10 - 50 eenheden; 1-2 plaatsen

Vingers/Hand	
Flexor digitorum profundus	15 - 50 eenheden; 1-2 plaatsen
Flexor digitorum sublimis/superficialis	15 - 50 eenheden; 1-2 plaatsen
Lumbricalen*	
Interossei*	5 - 10 eenheden; 1 plaats 5 - 10 eenheden; 1 plaats

Duim	
Adductor pollicis	20 eenheden; 1-2 plaatsen
Flexor pollicis longus	20 eenheden; 1-2 plaatsen
Flexor pollicis brevis	5 - 25 eenheden; 1 plaats
Opponens pollicis	5 - 25 eenheden; 1 plaats

*Wanneer zowel in lumbricalen en/of interossei wordt geïnjecteerd, is de aanbevolen maximale dosis 50 eenheden per hand.

Bijkomende informatie:

In gecontroleerde klinische studies werden de patiënten 12 weken gevolgd na een eenmalige behandeling. Verbetering in spiertonus trad op binnen twee weken, waarbij het maximale effect meestal binnen vier tot zes weken werd gezien. In een open-label vervolgonderzoek werden de meeste patiënten opnieuw geïnjecteerd na een interval van 12 tot 16 weken, wanneer het effect op de spiertonus was afgenomen. Deze patiënten kregen tot vier injecties met een maximale cumulatieve dosis van 960 eenheden verspreid over 54 weken. Als de behandelende arts dat wenselijk acht, kunnen herhalingsdoses worden toegediend wanneer het effect van een vorige injectie minder is geworden, niet eerder dan 12 weken na de vorige injectie. Afhankelijk van de mate en de aard van de spierspasticiteit op het ogenblik van herhalingsinjectie kan het noodzakelijk zijn de dosis van BOTOX aan te passen en andere spieren te injecteren. De laagste werkzame dosis dient te worden gebruikt.

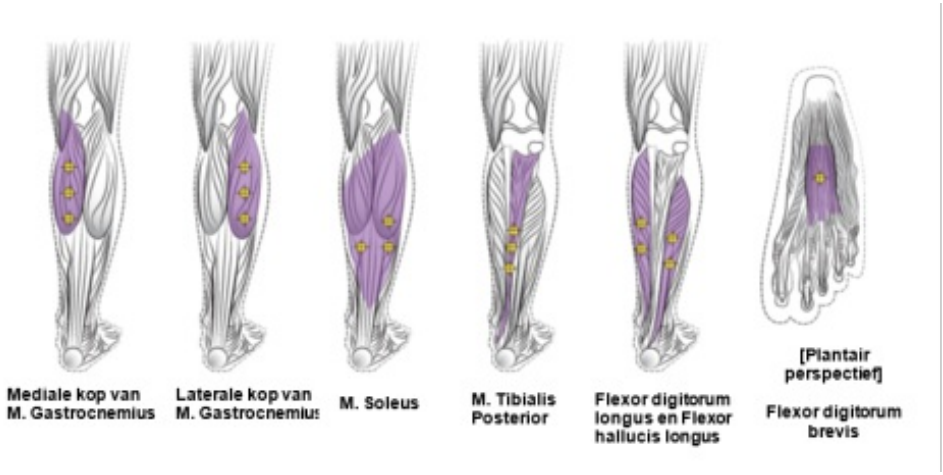
Focale spasticiteit van de onderste ledematen geassocieerd met CVA bij volwassenen

Aanbevolen naald: Steriele naald van 25, 27 of 30 gauge. Lengte van de naald dient bepaald te worden volgens plaats en diepte van de spier.

Toedieningsrichtlijn:

Het kan nuttig zijn de betrokken spieren te lokaliseren met elektromyografie of zenuwstimulatietechnieken. Meerdere injectieplaatsen kunnen ervoor zorgen dat Botox een gelijkmatiger contact heeft met de bezenuwingszones van de spier, en zijn vooral nuttig voor grotere spieren.

Het volgende schema geeft de injectieplaatsen aan voor de spasticiteit van de onderste ledematen bij volwassenen:



Aanbevolen dosis:

De aanbevolen dosis voor de behandeling van spasticiteit van de onderste ledematen bij volwassenen waarbij de enkel en de voet betrokken zijn, bedraagt 300 eenheden tot 400 eenheden, verdeeld over hoogstens 6 spieren, zoals beschreven in onderstaande tabel. De maximale aanbevolen dosis in één behandeling is 400 eenheden.

Dosering van BOTOX per spier voor spasticiteit van de onderste ledematen bij volwassenen:

Spier	**Aanbevolen dosis Totale Dosering; Aantal injectieplaatsen**
Gastrocnemius Mediale kop Laterale kop	 75 eenheden; 3 plaatsen 75 eenheden; 3 plaatsen
Soleus	75 eenheden; 3 plaatsen
Tibialis posterior	75 eenheden; 3 plaatsen
Flexor hallucis longus	50 eenheden; 2 plaatsen
Flexor digitorum longus	50 eenheden; 2 plaatsen
Flexor digitorum brevis	25 eenheden; 1 plaats

Bijkomende informatie:

Indien de behandelende arts dit gepast acht, moet de patiënt in beschouwing genomen worden voor herhaalde injectie wanneer het klinische effect van de voorgaande injectie verminderd is, maar niet eerder dan 12 weken na de vorige injectie.

Blefarospasme/ hemifacialisspasme

Aanbevolen naald:	Steriele naald van 27-30 gauge/0,40-0,30 mm.
Toedieningsrichtlijn:	Elektromyografische begeleiding is niet vereist.
Aanbevolen dosis:	De aanbevolen startdosis is 1,25-2,5 eenheden in de mediale en laterale m. orbicularis oculi van het bovenste ooglid en de laterale m. orbicularis oculi van het onderste ooglid. Men kan ook injecties geven op andere plaatsen in de zone van de wenkbrauwen, de laterale orbicularis en het bovenste gedeelte van het gelaat als spasmen daar het gezichtsvermogen verstoren.
Maximale totale dosis:	De startdosis mag niet hoger zijn dan 25 eenheden per oog. Bij de behandeling van blefarospasme mag de totale dosering niet hoger zijn dan 100 eenheden om de 12 weken.
Bijkomende informatie:	Om het risico op ptose als complicatie te beperken, moeten injecties in de buurt van de m. levator palpebrae superioris worden vermeden. Om het risico op diplopie als complicatie te beperken, moeten injecties in het mediale gedeelte van het onderste ooglid worden vermeden, zodat diffusie naar de m. obliquus inferior wordt beperkt. De volgende tekeningen tonen de mogelijke injectieplaatsen:

Oog open



Mediaal

Lateraal

Oog gesloten



Mediaal

Lateraal

Over het algemeen wordt het eerste effect van de injecties gezien binnen drie dagen en is het effect maximaal één tot twee weken na de behandeling. Het effect van elke behandeling houdt ongeveer drie maanden aan, waarna de procedure zo nodig kan worden herhaald. Bij herbehandelingssessies kan de dosis tot het dubbele worden verhoogd als de respons op de initiële behandeling onvoldoende wordt geacht. Injectie van meer dan 5 eenheden per plaats blijkt echter weinig extra voordeel op te leveren. Normaal wordt geen bijkomend voordeel behaald door vaker te behandelen dan eens in de drie maanden.

Patiënten met een hemifacialisspasme of stoornissen van zenuw VII moeten worden behandeld zoals voor een unilateraal blefarospasme, met zo nodig injectie van andere aangetaste gelaatsspieren (bijv. de m. zygomaticus major, de m. orbicularis oris).

Cervicale dystonie

Aanbevolen naald: Een naald met juiste maatvoering (gewoonlijk 25-30 gauge/0,50-0,30 mm).

Toedieningsrichtlijn: In klinische studies werd bij de behandeling van cervicale dystonie BOTOX gewoonlijk geïnjecteerd in de m. sternocleidomastoideus, de m. levator scapulae, de m. scalenus, de m. splenius capitis, de m. semispinalis, de m. longissimus en/of de m. trapezius. Deze lijst is niet exhaustief, aangezien elke spier die de positie van het hoofd controleert, aangetast kan zijn en dus behandeling nodig kan hebben.

Er moet rekening worden gehouden met de spiermassa en de mate van hypertrofie of atrofie om de juiste dosis te selecteren. De spieractivatiepatronen kunnen spontaan veranderen bij cervicale dystonie zonder verandering van de klinische presentatie van de dystonie.

Als de individuele spieren moeilijk te isoleren zijn, dienen de injecties te gebeuren onder elektromyografische begeleiding.

Aanbevolen dosis: Bij de eerste behandelingssessie mag in totaal niet meer dan 200 eenheden worden geïnjecteerd. Bij de volgende sessies wordt de dosering aangepast volgens de initiële respons.

In de eerste gecontroleerde klinische studies die werden uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid bij cervicale dystonie te onderzoeken, werd gereconstitueerde BOTOX toegediend in doses van 140 tot 280 eenheden. In recentere studies varieerden de doses van 95 tot 360 eenheden (met een gemiddelde van ongeveer 240 eenheden). Zoals met elke medicamenteuze behandeling dient de behandeling bij een patiënt die nog nooit BOTOX heeft gekregen, te worden gestart met de laagste doeltreffende dosis. Er mag niet meer dan 50 eenheden per plaats worden gegeven. In de m. sternocleidomastoideus mogen niet meer dan 100 eenheden worden gegeven. Om de incidentie van dysfagie te beperken, mag de m. sternocleidomastoideus niet beiderzijds worden geïnjecteerd.

Maximale totale dosis: Per sessie mogen in totaal niet meer dan 300 eenheden per dosis worden gegeven. Het optimale aantal injectieplaatsen hangt af van de grootte van de spier. Een behandelingsinterval van minder dan 10 weken wordt niet aanbevolen.

Bijkomende informatie: Doorgaans wordt een klinische verbetering gezien binnen de eerste twee weken na injectie. De effecten zijn doorgaans maximaal ongeveer zes weken na de injectie. De duur van de gunstige effecten die in klinische studies werd gerapporteerd, schommelde sterk (van 2 tot 33 weken), met doorgaans een duur van ongeveer 12 weken.

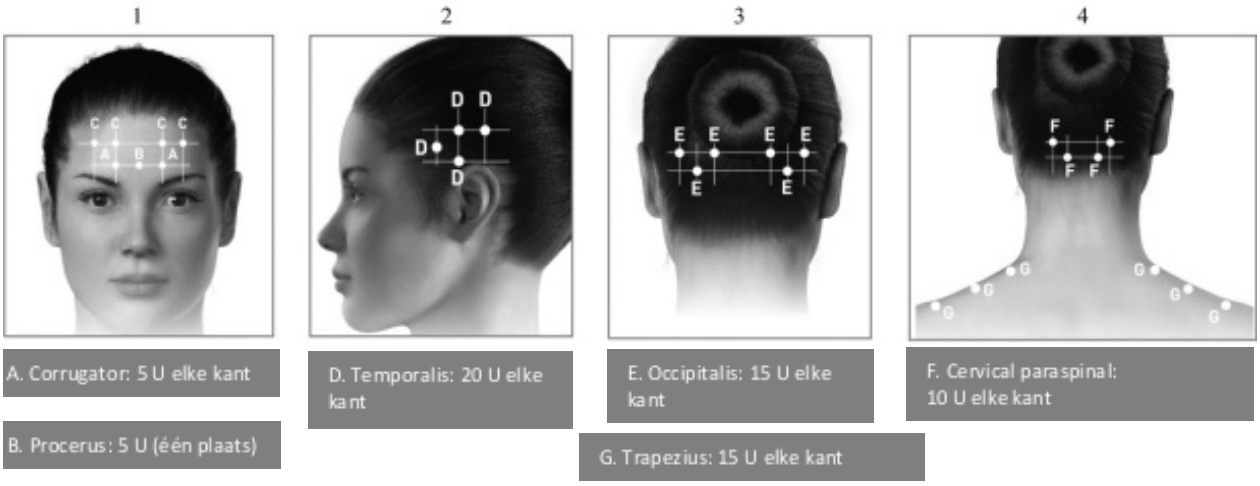
Chronische migraine

Aanbevolen naald: Steriele naald van 30-gauge, 1,27 cm.

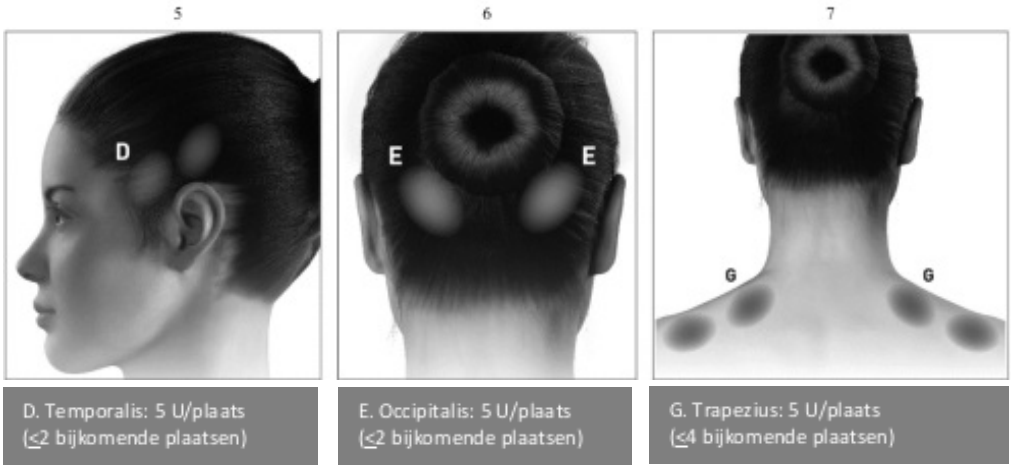
Toedieningsrichtlijn:

De injecties moeten worden verdeeld over 7 specifieke spiergroepen van hoofd en nek, zoals aangegeven in de onderstaande tabel. Bij patiënten met bijzonder dikke nekspieren kan in de nek een naald van 2,54 cm nodig zijn. Met uitzondering van de musculus procerus die op 1 plaats moet worden geïnjecteerd (middenlijn), moeten alle spieren tweezijdig worden geïnjecteerd, waarbij de helft van de injecties aan de linkerkant en de andere helft aan de rechterkant van hoofd en nek worden toegediend. Als een bepaalde pijnlocatie overheerst, kunnen aan één of aan beide kanten extra injecties worden toegediend aan tot 3 specifieke spiergroepen (occipitalis, temporalis en trapezius), tot de maximale dosis per spier zoals aangegeven in de tabel hieronder.

De volgende afbeeldingen geven de injectieplaatsen aan:



De volgende afbeeldingen geven de aanbevolen spiergroepen aan voor eventuele bijkomende injecties:



Aanbevolen dosis:

155 eenheden tot 195 eenheden, intramusculair (als injecties van 0,1 ml (5 eenheden) op 31 tot 39 plaatsen.

Intramusculaire dosering van BOTOX voor chronische migraine:

		Aanbevolen dosis
Hoofd/Nek	**Totale dosering (aantal plaatsen*)**	

Corrugator**

10 eenheden (2 plaatsen)

Procerus

5 eenheden (1 plaats)

Frontalis**

20 eenheden (4 plaatsen)

Temporalis**

40 eenheden (8 plaatsen) tot 50 eenheden (tot 10 plaatsen)

Occipitalis**

30 eenheden (6 plaatsen) tot 40 eenheden (tot 8 plaatsen)

Cervicale Paraspinale Spier Groep**

20 eenheden (4 plaatsen)

Trapezius**

30 eenheden (6 plaatsen) tot 50 eenheden (tot 10 plaatsen)

Totaal doseringsbereik:

155 eenheden tot 195 eenheden
31 tot 39 plaatsen

* 1 IM injectieplaats = 0,1 ml = 5 eenheden BOTOX
** Dosis verdeeld over twee zijden

Bijkomende informatie:

Het aanbevolen schema voor herhaling van de behandeling is om de 12 weken.

BLAASAANDOENINGEN:

Patiënten mogen geen urineweginfectie hebben wanneer de behandeling zal plaatsvinden.
Patiënten dienen profylactisch behandeld te worden met antibiotica gedurende 1-3 dagen vóór de behandeling, op de dag van behandeling en 1-3 dagen na de behandeling.

Het verdient aanbeveling om ten minste 3 dagen voorafgaand aan de injectieprocedure geen anticoagulantia meer te gebruiken. Patiënten onder antistollingsbehandeling moeten aandachtig gevolgd worden om het risico op bloedingen te verminderen.

Bij de behandeling van urine-incontinentie moet BOTOX worden toegediend door artsen die ervaring hebben met de evaluatie en de behandeling van blaasdisfunctie (bijv. urologen en urogynaecologen).

Overactieve blaas:

Aanbevolen naald:

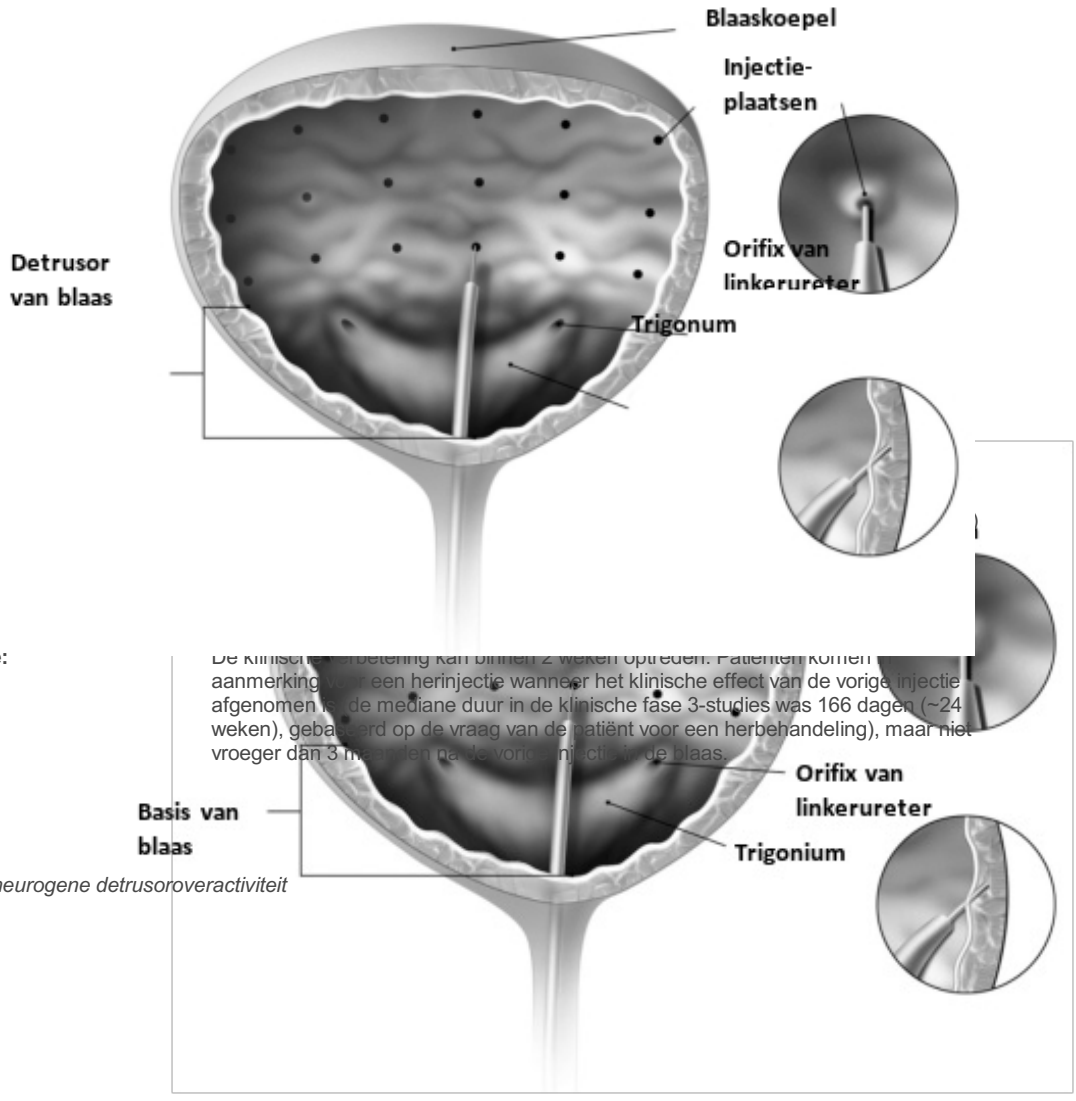
Flexibele of rigide cystoscoop kan worden gebruikt. De injectienaald moet worden gevuld (geprimed) met ongeveer 1 ml gereconstitueerde BOTOX vóór de start van de injecties (afhankelijk van de lengte van de naald) om eventuele lucht te verwijderen.

Toedieningsrichtlijn:

Vóór injectie kan een verdund topisch anestheticum met of zonder sedatie in de blaas worden geïnstilleerd conform de lokale praktijkvoering. In geval van instillatie van een lokaal anestheticum moet de blaas vóór de volgende stappen van de procedure worden gedraineerd en gespoeld met steriele natriumchloride oplossing.

Gereconstitueerde BOTOX (100 eenheden/10 ml) wordt geïnjecteerd in de musculus detrusor via een flexibele of rigide cystoscoop, maar niet in het trigonum of de basis van de blaas. De blaas moet worden geïnstilleerd met voldoende steriele natriumchloride oplossing voor een goede zichtbaarheid tijdens de injecties, maar een te sterke distensie van de blaas moet worden vermeden.

De naald moet ongeveer 2 mm in de detrusor worden ingebracht en er moeten 20 injecties van telkens 0,5 ml worden gegeven (totaal volume 10 ml) op ongeveer 1 cm van elkaar (zie onderstaande figuur). Bij de laatste injectie moet ongeveer 1 ml steriele 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie worden geïnjecteerd zodat de volledige dosis wordt toegediend. Na toediening van de injecties mag de natriumchloride oplossing die werd gebruikt om de blaaswand te visualiseren, niet worden gedraineerd. Zo kan worden nagegaan of de patiënten de blaas kunnen ledigen vóór ze het ziekenhuis verlaten. De patiënt moet gedurende minstens 30 minuten na de injectie worden geobserveerd en tot er een spontane urinelozing heeft plaatsgevonden.



Aanbevolen dosis:

Bijkomende informatie:

De klinische verbetering kan binnen 2 weken optreden. Patiënten komen in aanmerking voor een herinjectie wanneer het klinische effect van de vorige injectie afgenomen is (de mediane duur in de klinische fase 3-studies was 166 dagen (~24 weken), gebaseerd op de vraag van de patiënt voor een herbehandeling), maar niet vroeger dan 3 maanden na de vorige injectie in de blaas.

Urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit

Aanbevolen naald:	Flexibele of rigide cystoscoop kan worden gebruikt. De injectienaald moet voorafgaand aan de injecties met ongeveer 1 ml worden gevuld (afhankelijk van de naaldlengte) om aanwezige lucht te verwijderen.
Toedieningsrichtlijn:	Voorafgaand aan de injectieprocedure kan een intravesicale instillatie van verdund anestheticum in de blaas worden geïnstilleerd (met of zonder sedatie), of algemene anesthesie worden toegepast, afhankelijk van de lokale praktijk. Als een lokaal anestheticum in de blaas wordt geïnstilleerd, dient de blaas te worden gedraineerd en gespoeld met een steriele natriumchloride oplossing vóór de volgende stappen van de injectieprocedure. Gereconstitueerde BOTOX (200 eenheden/30 ml) wordt in de musculus detrusor geïnjecteerd via een flexibele of rigide cystoscoop, waarbij het trigonum en de basis van de blaas wordt vermeden. Er moet voldoende natriumchloride oplossing in de blaas worden geïnstilleerd voor een goede zichtbaarheid tijdens de injecties, maar een overmatige uitzetting van de blaas moet worden vermeden. De naald moet ongeveer 2 mm diep in de detrusor worden ingebracht en tussen de 30 injecties van elk 1 ml (totaal volume van 30 ml) moet een afstand zijn van ongeveer 1 cm (zie afbeelding hierboven). Voor de laatste injectie dient ongeveer 1 ml steriele 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie te worden geïnjecteerd zodat de volledige dosis wordt toegediend. Na toediening van de injecties dient de natriumchloride oplossing die gebruikt werd om de zichtbaarheid op de blaaswand te verbeteren, te worden gedraineerd. De patiënt moet gedurende ten minste 30 minuten na de injectie worden geobserveerd.
Aanbevolen dosis:	De aanbevolen dosis is 200 eenheden BOTOX, als injecties van 1 ml (~6,7 eenheden) op 30 plaatsen, verspreid over de detrusor.
Bijkomende informatie:	Klinische verbetering treedt in het algemeen op binnen 2 weken. Herhalingsinjectie dient te worden overwogen wanneer het klinische effect van de voorafgaande injectie is afgenomen (mediane duur in klinische fase 3-studies was 256-295 dagen (~36-42 weken) voor BOTOX 200 eenheden) gebaseerd op de vraag van de patiënt voor een herbehandeling, maar mag niet eerder plaatsvinden dan 3 maanden na de voorafgaande injectie in de blaas.

HUID- EN HUIDGERELATEERDE AANDOENING:

Primaire hyperhidrose van de oksels

Aanbevolen naald:	Steriele naald van 30-gauge.
Toedieningsrichtlijn:	De hyperhidrotische zone kan worden gedefinieerd met standaardkleurtechnieken, bv. de jodiumzetmeeltest van Minor.
Aanbevolen dosis:	50 eenheden BOTOX worden intradermaal geïnjecteerd, gelijkmatig verdeeld over meerdere plaatsen op ongeveer 1-2 cm van elkaar binnen de hyperhidrotische zone in elke oksel.
Maximale totale dosis:	Andere doses dan 50 eenheden per oksel kunnen niet worden aanbevolen. De injecties mogen niet vaker dan om de 16 weken worden herhaald (zie rubriek 5.1).
Bijkomende informatie:	Doorgaans treedt klinische verbetering op binnen de eerste week na injectie. Wanneer het klinische effect van een vorige injectie vermindert en als de behandelende arts dat nodig acht, kan een herhalingsinjectie van BOTOX worden toegediend.

ALLE INDICATIES:

Als een eerste behandelingssessie geen resultaat oplevert, d.w.z. geen significante klinische verbetering één maand na injectie ten opzichte van de aanvang, moeten de volgende maatregelen worden genomen:

- Klinische controle met eventueel elektromyografisch onderzoek door een specialist van de werking van het toxine op de geïnjecteerde spier(en);
- Analyse van de oorzaken van mislukken van de behandeling, bv. slechte keuze van de te injecteren spieren, te lage dosis, slechte injectietechniek, een gefixeerde contractuur, te zwakke antagonistische spieren, vorming van toxineneutraliserende antistoffen;
- Herevaluatie van de geschiktheid van de behandeling met botulinumtoxine type A;
- Als er geen bijwerkingen zijn opgetreden als gevolg van de eerste behandelingssessie, kan een tweede behandelingssessie als volgt worden uitgewerkt: i) de dosis aanpassen, rekening houdend met de analyse van het mislukken van de eerdere behandeling; ii) gebruikmaken van een EMG; en iii) een interval handhaven van drie maanden tussen twee behandelingssessies.

Als de behandeling geen resultaat oplevert of als het effect bij herhaalinjecties vermindert, moet een alternatieve behandelingsmethode worden toegepast.

Bij de behandeling van volwassen patiënten, waaronder de behandeling voor meerdere indicaties, mag de maximale cumulatieve dosis niet hoger zijn dan 400 eenheden, met een interval van 12 weken.

4.3 Contra-indicaties

BOTOX is gecontra-indiceerd:

- bij personen met een bekende overgevoeligheid voor botulinumtoxine type A of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij aanwezigheid van een infectie op de beoogde injectieplaats(en).

BOTOX ter behandeling van blaasaandoeningen is ook gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met een urineweginfectie op het moment van behandeling;
- bij patiënten met acute urineretentie op het moment van behandeling, die niet routinematig worden gekatheteriseerd;
- bij patiënten die geen katheterisatie willen en/of kunnen ondergaan na de behandeling, mocht dat nodig zijn.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wegens het risico op potentiële overdosering, overdreven spierzwakte, diffusie van het toxine weg van de plaats van toediening en de vorming van neutraliserende antistoffen, mogen de aanbevolen doseringen en frequenties van toediening van BOTOX niet worden overschreden. Initiële dosering bij niet eerder behandelde patiënten dient te beginnen met de laagste aanbevolen dosis voor de specifieke indicatie.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voorschrijvers en patiënten moeten zich ervan bewust zijn dat bijwerkingen kunnen optreden ondanks het feit dat eerdere injecties goed werden verdragen. Voorzichtigheid is daarom geboden bij elke toediening.

Er werden bijwerkingen gemeld door diffusie van het toxine weg van de plaats van toediening (zie rubriek 4.8), soms met fatale afloop. In sommige gevallen ging dit gepaard met dysfagie, pneumonie en/of significante zwakte. Deze symptomen komen overeen met het werkingsmechanisme van botulinumtoxine en werden uren tot weken na injectie gerapporteerd. Het risico op symptomen is waarschijnlijk het grootst bij patiënten met onderliggende aandoeningen en comorbiditeiten die hen vatbaar maken voor deze symptomen; met inbegrip van kinderen en volwassenen behandeld voor spasticiteit en behandeld met hoge doses.

Patiënten die worden behandeld met therapeutische doses, kunnen eveneens een verergerde spierzwakte ervaren.

Er moet rekening gehouden worden met de risico-baten implicaties voor elke individuele patiënt alvorens met de behandeling met BOTOX te starten.

Dysfagie werd ook gemeld na injectie op andere plaatsen dan de cervicale musculatuur (zie rubriek 4.4 'Cervicale dystonie').

BOTOX mag alleen met de grootste voorzichtigheid en onder strikte supervisie worden gebruikt bij patiënten met subklinische of klinische bewijzen van een gestoorde neuromusculaire transmissie, bv. myasthenia gravis of het syndroom van Lambert-Eaton, patiënten met perifere motorische neuropathieën (bv. amyotrofische lateraalsclerose of motorische neuropathie) en bij patiënten met een onderliggende neurologische aandoening. Deze patiënten kunnen gevoeliger zijn voor middelen zoals BOTOX, zelfs bij therapeutische doses, wat kan resulteren in overmatige spierzwakte en een verhoogd risico op klinisch significante systemische effecten, waaronder ernstige dysfagie en ademhalingsproblemen. Het botulinumtoxineproduct dient bij deze patiënten te worden gebruikt onder toezicht van een specialist en mag enkel worden gebruikt als het voordeel van behandeling opweegt tegen het risico. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van dysfagie en aspiratie.

Patiënten of zorgverleners moeten worden geadviseerd om onmiddellijk een arts te raadplegen als er slik-, spraak of ademhalingsproblemen optreden.

Zoals bij elke behandeling die voormalig sedentaire patiënten in staat stelt hun activiteiten te hervatten, dient de sedentaire patiënt te worden gewaarschuwd om zijn/haar activiteiten slechts geleidelijk te hervatten.

Vóór de toediening van BOTOX dient men een inzicht te hebben in de relevante anatomie en eventuele afwijkingen van de anatomie door eerdere chirurgische ingrepen, en injectie in kwetsbare anatomische structuren dient te worden vermeden.

Pneumothorax, geassocieerd met de injectieprocedure, is gemeld na de toediening van BOTOX nabij de borstkas. Voorzichtigheid moet worden betracht bij het injecteren in de nabijheid van de longen (in het bijzonder de toppen) of andere kwetsbare anatomische structuren.

Ernstige bijwerkingen waaronder fatale afloop zijn gemeld bij patiënten die off-label injecties van BOTOX hadden gekregen, rechtstreeks toegediend in speekselklieren, het oro-linguaal-faryngeaal gebied, de slokdarm en de maag. Sommige patiënten hadden reeds bestaande dysfagie of aanzienlijke zwakte.

Ernstige en/of directe overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, serumziekte, urticaria, oedeem van weke delen en dyspneu, werden zelden gerapporteerd. Sommige van deze reacties werden gerapporteerd na het gebruik van alleen BOTOX of na het gebruik van BOTOX in combinatie met andere producten die geassocieerd worden met soortgelijke reacties. Als een dergelijke reactie optreedt mag BOTOX niet meer worden toegediend en moet meteen worden gestart met een geschikte medische behandeling, zoals epinefrine. Eén geval van anafylaxie werd gemeld waarbij de patiënt is overleden na injectie van BOTOX die niet correct werd verdund met 5 ml van 1% lidocaïne.

Zoals bij elke injectie kan een procedure-gerelateerd letsel optreden. Een injectie kan leiden tot plaatselijke infectie, pijn, ontsteking, paresthesie, hypo-esthesie, gevoeligheid, zwelling, erytheem en/of bloeding/blauwe plekken. Naaldgerelateerde pijn en/of angst kunnen leiden tot vasovagale reacties, bv. syncope, hypotensie enz.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van BOTOX bij ontsteking op de beoogde injectieplaats(en) of bij overmatige zwakte of atrofie van de doelspier. Voorzichtigheid is tevens geboden bij gebruik van BOTOX voor de behandeling van patiënten met perifere motorische neuropatische aandoeningen (bv. amyotrofische lateraalsclerose of motorische neuropathie).

Er zijn ook meldingen van bijwerkingen na de toediening van BOTOX met betrekking tot het cardiovasculair systeem, met inbegrip van aritmie en myocardinfarct, sommige met fatale afloop. Sommige van deze patiënten vertoonden risicofactoren waaronder een cardiovasculaire ziekte.

Nieuwe of terugkerende convulsies zijn gemeld, gewoonlijk bij volwassen en pediatrische patiënten die voorbeschikt zijn voor deze gebeurtenissen. Het exacte verband tussen deze gebeurtenissen en de botulinumtoxine-injectie is niet vastgesteld. De meldingen bij kinderen betroffen voornamelijk meldingen van patiënten met hersenverlamming die behandeld werden voor spasticiteit.

De vorming van neutraliserende antistoffen tegen botulinumtoxine type A kan de doeltreffendheid van een behandeling met BOTOX verminderen door inactivatie van de biologische werking van het toxine. Resultaten van sommige studies geven aan dat frequentere injecties van BOTOX of injecties van hogere doses kunnen leiden tot een hogere incidentie van antistofvorming. Indien nodig kan het risico op antistofvorming tot een minimum worden beperkt door te injecteren met de laagste doeltreffende dosis , toegediend met het langste, klinisch geïndiceerde interval tussen injecties.

Klinische schommelingen bij herhaald gebruik van BOTOX (zoals met alle botulinumtoxines) kunnen zich voordoen ten gevolge van verschillende reconstitutieprocedures van de injectieflacon, toedieningsintervallen, de geïnjecteerde spieren en lichte verschillen in sterkte ten gevolge van de gebruikte biologische testmethode.

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BOTOX in andere indicaties dan deze beschreven voor de pediatrische patiënten in rubriek 4.1 zijn niet vastgesteld. Nadat het geneesmiddel op de markt verscheen, zijn er zeer zeldzame meldingen geweest van mogelijke toxineverspreiding naar andere plaatsen in het lichaam, bij pediatrische patiënten met co-morbiditeiten, voornamelijk bij hersenverlamming. Over het algemeen was de gebruikte dosis in deze gevallen hoger dan de aanbevolen dosis (zie rubriek 4.8).

Er waren zeldzame, spontane meldingen van overlijden, soms geassocieerd met aspiratiepneumonie, bij kinderen met ernstige hersenverlamming, na behandeling met botulinumtoxine, inclusief na off-label gebruik (bv. gebied van de nek). Uiterste voorzichtigheid is geboden bij behandeling van pediatrische patiënten met significante neurologische zwakte, dysfagie of een recente voorgeschiedenis van aspiratiepneumonie of longziekte. Patiënten met een slechte onderliggende gezondheidstoestand mogen alleen worden behandeld als geacht wordt dat het mogelijke voordeel van de behandeling voor de individuele patiënt opweegt tegen de risico's.

NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN:

Focale spasticiteit van de enkel en voet geassocieerd met hersenverlamming bij kinderen en focale spasticiteit van de enkel, de voet, de pols en de hand bij volwassen patiënten na een CVA

BOTOX is een behandeling voor focale spasticiteit die enkel werd onderzocht in combinatie met de gebruikelijke standaardbehandeling, en dient niet om die behandelingsmodaliteiten te vervangen. BOTOX zal de bewegingsamplitude van een gewricht dat aangetast is door een gefixeerde contractuur, allicht niet verbeteren.

BOTOX mag niet gebruikt worden in de behandeling van focale spasticiteit van de bovenste ledematen (hand en pols) en onderste ledematen (enkel en voet) bij volwassen patiënten na een CVA indien spiertonusvermindering naar verwachting niet zal leiden tot verbeterd functioneren (bijv. verbetering bij stappen), of verbeterde symptomen (bijv. vermindering van pijn), of het vergemakkelijken van de zorg. Wat spasticiteit van de onderste ledematen betreft, kan de verbetering in actieve functie beperkt zijn indien de behandeling met BOTOX later dan 2 jaar na het CVA gestart wordt of bij patiënten met minder ernstige spasticiteit van de enkel (*Modified Ashworth Scale* (MAS) <3).

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van volwassenen met spasticiteit na een CVA die mogelijks een verhoogd risico hebben om te vallen.

- BOTOX moet met voorzichtigheid gebruikt worden voor de behandeling van focale spasticiteit van de bovenste ledematen (pols en hand) en onderste ledematen (enkel en voet) bij oudere patiënten na een CVA met belangrijke comorbiditeit. Behandeling mag alleen aangevat worden indien het voordeel van de behandeling geacht wordt op te wegen tegen het mogelijke risico.
- BOTOX mag alleen gebruikt worden voor de behandeling van spasticiteit van de bovenste en/of onderste ledematen na CVA, volgend op evaluatie door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met ervaring in het beheer van de revalidatie van patiënten na een CVA.

Nadat het geneesmiddel op de markt verscheen, zijn er meldingen geweest van overlijden (soms geassocieerd met aspiratiepneumonie) en van mogelijke toxineverspreiding naar andere plaatsen in het lichaam, bij kinderen met co-morbiditeiten, voornamelijk bij hersenverlamming, na behandeling met botulinumtoxine. Zie waarschuwingen onder rubriek 4.4, 'Pediatrische patiënten'.

Blefarospasme

Minder oogknipperen na injectie van botulinumtoxine in de m. orbicularis kan leiden tot blootstelling van de cornea, aanhoudend epitheeldefect, en ulceratie van de cornea, vooral bij patiënten met stoornissen van zenuw VII. In geval van een eerdere oogoperatie moet de gevoeligheid van de cornea zorgvuldig worden getest, injectie in het onderste ooglid dient te worden vermeden om een ectropion te voorkomen, en een eventueel epitheeldefect moet energiek worden behandeld. Dit vereist mogelijk beschermende druppels, zalf, therapeutische zachte contactlenzen of sluiting van het oog met een pleister of andere middelen.

In de weke delen van het ooglid kan zich een ecchymose vormen. Dat kan worden geminimaliseerd door onmiddellijk na de injectie voorzichtig op de plaats van injectie te drukken.

Gezien de anticholinerge werking van botulinumtoxine is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten die kans lopen op een geslotenhoekglaucoom, waaronder patiënten met anatomisch nauwe hoeken.

Cervicale dystonie

Patiënten met cervicale dystonie moeten worden ingelicht over de mogelijkheid van dysfagie die zeer licht maar ook ernstig kan zijn. De dysfagie kan twee tot drie weken na de injectie aanhouden, maar er zijn ook gevallen gerapporteerd waarbij de dysfagie tot vijf maanden na de injectie heeft geduurd. Mogelijke gevolgen van dysfagie zijn aspiratie, dyspneu en soms de noodzaak tot sondevoeding. In zeldzame gevallen is dysfagie gevolgd door aspiratiepneumonie en overlijden gerapporteerd.

Het optreden van dysfagie kan worden tegengegaan door de in de m. sternocleidomastoideus geïnjecteerde dosis te beperken tot minder dan 100 eenheden. Bij patiënten met een kleinere nekspiermassa of patiënten die bilaterale injecties in de m. sternocleidomastoideus krijgen, is gemeld dat ze een hoger risico lopen op dysfagie. Dysfagie is toe te schrijven aan diffusie van het toxine naar de slokdarmspieren. Injecties in de m. levator scapulae kunnen geassocieerd worden met een verhoogd risico op bovenste-luchtweginfectie en dysfagie.

Dysfagie kan bijdragen tot een verminderde voedsel- en waterinname met daardoor gewichtsverlies en dehydratatie. Patiënten met subklinische dysfagie lopen mogelijk een groter risico op ernstige dysfagie na injectie van BOTOX.

Chronische migraine

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij de profylaxe van hoofdpijn bij patiënten met episodische migraine (hoofdpijn op < 15 dagen per maand) of chronische spanningshoofdpijn. De veiligheid en werkzaamheid van BOTOX bij patiënten met hoofdpijn door overmatig geneesmiddelengebruik (secundaire hoofdpijn) zijn niet onderzocht.

BLAASSTOORNISSEN:

Een cystoscopie dient met de vereiste medische zorgvuldigheid te worden uitgevoerd.

Bij patiënten zonder katheterisatie, dient het residuvolume na mictie te worden bepaald binnen 2 weken na de behandeling en periodiek tot 12 weken na de behandeling, indien medisch noodzakelijk. Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze contact met hun arts dienen op te nemen bij mictieproblemen omdat katheterisatie nodig zou kunnen zijn.

Overactieve blaas

Mannen met een overactieve blaas en tekenen of symptomen van urinewegobstructie mogen niet worden behandeld met BOTOX.

Urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit

Met de procedure samenhangende autonome dysreflexie kan optreden, waarbij onmiddellijk medisch handelen vereist kan zijn.

HUID- EN HUIDGERELATEERDE AANDOENING:

Primaire hyperhidrose van de oksels

Een medische voorgeschiedenis, een lichamelijk onderzoek en, waar nodig, specifieke aanvullende onderzoeken, dienen te worden uitgevoerd om mogelijke oorzaken van secundaire hyperhidrose uit te sluiten (bv. hyperthyroïdie, feochromocytoom). Zo wordt vermeden dat een symptomatische behandeling voor hyperhidrose wordt gegeven zonder diagnose en/of behandeling van de onderliggende ziekte.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Theoretisch kan het effect van botulinumtoxine worden versterkt door aminoglycosidenantibiotica of spectinomycine of andere geneesmiddelen die de neuromusculaire transmissie beïnvloeden (bv. Neuromusculaire blokkers).

Het effect van toediening van verschillende serotypes van botulinumneurotoxine tezelfdertijd of op enkele maanden van elkaar is niet bekend. Overmatige neuromusculaire zwakte kan worden verergerd door toediening van een ander botulinumtoxine voordat de effecten van een eerder toegediend botulinumtoxine uitgewerkt zijn.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er werden geen klinisch significante interacties gemeld.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van botulinumtoxine type A bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij mensen is niet bekend. BOTOX mag niet tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden, worden gebruikt, tenzij behandeling duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of BOTOX in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van BOTOX tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven, kan niet worden aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen adequate gegevens over de effecten op de vruchtbaarheid bij gebruik van botulinumtoxine type A bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Uit onderzoek bij mannetjes- en vrouwtjesratten is vermindering van vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. BOTOX kan echter asthenie, spierzwakte, duizeligheid en visuele stoornis veroorzaken, wat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen zou kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

In gecontroleerde klinische studies werden bijwerkingen gemeld die volgens de onderzoekers samenhingen met BOTOX bij 35% patiënten met blefarospasme, bij 28% met cervicale dystonie, bij 8% met pediatrische spasticiteit, bij 11% met primaire hyperhidrose van de oksels en bij 16% met focale spasticiteit van de bovenste ledematen door CVA en 15% met focale spasticiteit van de onderste ledematen door CVA. In klinische studies bij overactieve blaas was de incidentie 26% met de eerste behandeling en 22% met een tweede behandeling. Klinische studies voor neurogene detrusoroveractiviteit bij volwassenen vermeldden een incidentie van 32% bij de eerste behandeling en een lagere incidentie van 18% bij de tweede behandeling. Voor neurogene detrusoroveractiviteit bij kinderen was de incidentie 6,2% met de eerste behandeling. In klinische studies voor chronische migraine bedroeg de incidentie 26% bij de eerste behandeling en een lagere incidentie van 11% bij een tweede behandeling.

Bijwerkingen treden doorgaans op in de eerste dagen na injectie en hoewel ze gewoonlijk van voorbijgaande aard zijn, kunnen ze meerdere maanden of, in zeldzame gevallen, langer aanhouden.

Lokale spierzwakte vertegenwoordigt de verwachte farmacologische werking van botulinumtoxine in spierweefsel. Zwakte van aangrenzende spieren en/of spieren weg van de injectieplaats werden echter gemeld.

Zoals bij elke injectie kan worden verwacht, zijn gelokaliseerde pijn, ontsteking, paresthesie, hypo-esthesie, gevoeligheid, zwelling/oedeem, erytheem, gelokaliseerde infectie, bloeding en/of blauwe plekken in verband gebracht met de injectie. Pijn door en/of angst voor de naald hebben geresulteerd in vasovagale reactie, waaronder voorbijgaande symptomatische hypotensie en syncope. Koorts en een griepsyndroom werden eveneens gerapporteerd na injecties van botulinumtoxine.

De bijwerkingen zijn ingedeeld in de volgende categorieën, afhankelijk van hoe vaak ze voorkomen: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Hieronder vindt u de lijsten met bijwerkingen, die variëren afhankelijk van het deel van het lichaam waar BOTOX werd geïnjecteerd.

NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN:

Focale spasticiteit van het onderste ledemaat bij pediatrische patiënten

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Ligamentverstuiking, huidschaafwond	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Loopstoornis, pijn op de plaats van injectie	Vaak

Focale spasticiteit van de bovenste ledematen geassocieerd met CVA bij volwassenen

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in extremiteit, spierzwakte	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, perifeer oedeem	Vaak

Bij herhaalde dosering werd geen verandering waargenomen in het algemene veiligheidsprofiel.

Focale spasticiteit van de onderste ledematen geassocieerd met CVA bij volwassenen

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, skeletspierstijfheid, spierzwakte	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	Vaak

Er werd geen verandering waargenomen in het algemeen veiligheidsprofiel bij herhaalde dosering.

Blefarospasme, hemifacialisspasmen en geassocieerde dystonie

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, facialisparese, facialisverlamming	Soms
Oogaandoeningen	Ptose van het ooglid	Zeer vaak
	Keratitis punctata, lagophthalmos, droog oog, fotofobie, oogirritatie, traanproductie verhoogd	Vaak
	Keratitis, ectropion, diplopie, entropion, visuele stoornis, wazig zicht	Soms
	Oedeem van het ooglid	Zelden
	Ulceratieve keratitis, cornea-epitheel defect, corneaperforatie	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Ecchymose	Vaak
	Huiduitslag/dermatitis	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Irritatie, gezichtsoedeem	Vaak
	Vermoeidheid	Soms

Cervicale dystonie

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rhinitis, infectie van de bovenste luchtwegen	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hypertonie, hypo-esthesie, somnolentie, hoofdpijn	Vaak
Oogaandoeningen	Diplopie, ptose van het ooglid	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu, dysfonie	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Dysfagie	Zeer vaak
	Droge mond, nausea	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte	Zeer vaak
	Stijfheid en pijn van skeletspieren	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn	Zeer vaak
	Asthenie, griepachtige ziekte, malaise	Vaak
	Pyrexie	Soms

Chronische migraine

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, migraine inclusief verergering van migraine, facialisparese	Vaak
Oogaandoeningen	Ptose van het ooglid	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, uitslag	Vaak
	Pijn t.h.v. de huid	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Nekpijn, myalgie, stijfheid en pijn van skeletspieren, spierspasmen, strak aanvoelende spieren, spierzwakte	Vaak
	Pijn t.h.v. de kaak	Soms
	Mephisto-effect (lateraal optrekken van de wenkbrauwen)	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Dysfagie	Soms

Het uitvalpercentage vanwege bijwerkingen in deze fase-3-onderzoeken was 3,8% voor BOTOX ten opzichte van 1,2% voor placebo.

BLAASSTOORNISSEN:

Overactieve blaas bij volwassenen

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie	Zeer vaak
	Bacteriurie	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie	Zeer vaak
	Urineretentie, pollakisurie, leukocyturie	Vaak
Onderzoeken	Residuaal urinevolume*	Vaak

**verhoogd residuaal urinevolume na urinelozing (post-void residual urine volume, PVR) waarvoor geen katheterisatie vereist is*

Proceduregerelateerde bijwerkingen die vaak zijn opgetreden, waren dysurie en hematurie.

Een propere, intermitterende katheterisatie werd gestart bij 6,5% van de patiënten na behandeling met BOTOX 100 eenheden versus 0,4% in de placebogroep.

Van de 1.242 patiënten in de placebogecontroleerde klinische studies was 41,4% van de patiënten (n = 514) ≥ 65 jaar oud en 14,7% (n = 182) was ≥ 75 jaar oud. In die studies werd geen algeheel verschil in veiligheidsprofiel na behandeling met BOTOX waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar vergeleken met patiënten < 65 jaar, met uitzondering van urineweginfectie, waarbij de incidentie zowel in de placebogroep als in de BOTOX-groep hoger lag bij oudere patiënten dan bij de jongere patiënten.

Bij herhaalde dosering werd geen verandering van het algehele veiligheidsprofiel waargenomen.

Overactieve blaas bij pediatrische patiënten

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie*, urethraalpijn*	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, pijn laag in de onderbuik	Vaak

**procedure-gerelateerde bijwerkingen*

In één dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische klinische studie met parallelle groepen uitgevoerd bij 55 patiënten tussen 12 en 17 jaar oud, waren de bijwerkingen over het alemeen vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten met een overactieve blaas. Echter, bijwerkingen van urethraalpijn en buikpijn werden ook waargenomen in dit kleinschalig OAB-onderzoek naar een overactieve blaas bij kinderen.

Zie rubriek 4.2 en 5.1.

Urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit bij volwassenen

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie[a,b], bacteriurie[b]	Zeer vaak
Onderzoeken	Residuaal urinevolume**[b]	Zeer vaak
Psychische stoornissen	Insomnia[a]	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie[a]	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte[a], spierspasme[a]	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie [a,b]	Zeer vaak
	Hematurie*[a,b], dysurie*[a,b], blaasdivertikel[a]	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid[a], loopstoornis[a]	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Autonome dysreflexie*[a], vallen[a]	Vaak

* *procedure-gerelateerde bijwerkingen*
***verhoogde PVR waarvoor geen katheterisatie vereist is*
a Bijwerkingen uit fase 2 en pivotale fase 3 klinische studies
b Bijwerkingen uit de postmarketingstudie met BOTOX 100 eenheden bij MS-patiënten zonder blaaskatheter bij aanvang

Klinische studies maakten melding van urineweginfecties bij 49,2% van de patiënten behandeld met 200 eenheden BOTOX, en bij 35,7% van de patiënten behandeld met placebo (53,0% van multiple sclerose-patiënten behandeld met 200 eenheden versus 29,3% met placebo; 45,4% van ruggenmergletselpatiënten behandeld met 200 eenheden versus 41,7% met placebo). Van urineretentie werd melding gemaakt bij 17,2% van de patiënten behandeld met 200 eenheden BOTOX en bij 2,9% van de patiënten behandeld met placebo (28,8% van multipele sclerose-patiënten behandeld met 200 eenheden versus 4,5% met placebo; 5,4% van ruggenmergletselpatiënten behandeld met 200 eenheden versus 1,4% met placebo).

Er werd geen verandering in het type bijwerkingen waargenomen bij herhaalde dosering.

Bij multipele sclerose (MS)-patiënten die deelnamen aan de hoofdstudies werd tussen BOTOX-groepen en placebogroepen geen verschil waargenomen in het aantal MS-exacerbaties per patiëntjaar (BOTOX = 0,23, placebo = 0,20), noch in de postmarketingstudie met BOTOX 100 eenheden bij MS-patiënten zonder katheterisatie bij aanvang (BOTOX=0, placebo=0,07).

Van de patiënten die bij aanvang niet werden gekatheteriseerd vóór de behandeling werd in de pivotale studies na de behandeling met BOTOX 200 eenheden of placebo begonnen met katheterisatie bij respectievelijk 38,9% en 17,3%.

In een postmarketingstudie met BOTOX 100 eenheden bij MS-patiënten zonder katheterisatie bij aanvang, werd gestart met katheterisatie bij 15,2% van de patiënten die een behandeling met BOTOX 100 eenheden hadden gekregen, versus 2,6% met de placebo (zie rubriek 5.1).

Neurogene detrusoroveractiviteit bij kinderen

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bacteriurie	Zeer vaak
	Urineweginfectie, leukocyturie	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Hematurie, blaaspijn*	Vaak

* *procedure-gerelateerde bijwerkingen*

Er werd geen verandering in het type bijwerkingen waargenomen bij herhaalde dosering.

Zie rubriek 4.2 en 5.1.

HUID- EN ONDERHUIDAANDOENING:

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, paresthesie	Vaak
Bloedvataandoeningen	Opvliegers	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose (niet onder de oksels), abnormale geur van de huid, pruritus, subcutane knobbels, alopecia	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in extremiteit	Vaak
	Spierzwakte, myalgie, artropathie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de plaats van injectie	Zeer vaak
	Pijn, oedeem op de plaats van injectie, hemorragie op de plaats van injectie, overgevoeligheid op de plaats van injectie, irritatie op de plaats van injectie, asthenie, reacties op de plaats van injectie	Vaak

Bij de behandeling van primaire hyperhidrose van de oksels werd een toename van zweten buiten de oksels binnen 1 maand na injectie gemeld bij 4,5% van de patiënten. Er was geen bepaald patroon te zien wat de aangedane anatomische plaatsen betreft. Bij ongeveer 30% van de patiënten verdween dat probleem binnen vier maanden.

Soms (0,7%) werd ook zwakte van de arm gerapporteerd; die zwakte was mild, kortstondig, hoefde niet te worden behandeld en herstelde zonder gevolgen. Deze bijwerking houdt mogelijk verband met de behandeling, de injectietechniek of beide. Soms werd spierzwakte gemeld; in dat geval kan een neurologisch onderzoek worden overwogen. Bovendien is het raadzaam de injectietechniek te herevalueren voorafgaand aan de volgende injectie om er zeker van te zijn dat de injecties intradermaal worden toegediend.

In een niet-gecontroleerd onderzoek naar de veiligheid van BOTOX (50 eenheden per oksel) bij pediatrische patiënten van 12 tot 17 jaar (n=144) waren pijn op de plaats van injectie en hyperhidrose (niet onder de oksels) de bijwerkingen die bij meer dan één patiënt (telkens 2 patiënten) optraden.

Aanvullende informatie

De volgende lijst bevat bijwerkingen of andere medisch relevante bijwerkingen die zijn gemeld sinds het geneesmiddel op de markt werd gebracht, ongeacht de indicatie, en kan een aanvulling zijn op rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en rubriek 4.8 (Bijwerkingen).

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie, angio-oedeem, serumziekte, urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie
Zenuwstelselaandoeningen	Brachiale plexopathie, dysfonie, dysartrie, facialisparese, hypo-esthesie, spierzwakte, myasthenia gravis, perifere neuropathie, paresthesie, radiculopathie, convulsies, syncope, facialisverlamming
Oogaandoeningen	Geslotenhoekglaucoom (bij behandeling van blefarospasmen), strabisme, wazig zicht, visuele stoornis, droog oog (geassocieerd met peri-oculaire injecties), ooglidoedeem
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Hypoacusie, tinnitus, vertigo
Hartaandoeningen	Aritmie, myocardinfarct
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Aspiratie pneumonie (sommige met fatale afloop), dyspneu, ademhalingsdepressie, respiratoir falen
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, diarree, constipatie, droge mond, dysfagie, nausea, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, dermatitis psoriasiformis, erythema multiforme, hyperhidrose, madarose, pruritus, huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spieratrofie, myalgie, gelokaliseerde spiertrekkingen/onwillekeurige spiercontracties
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Denervatie-atrofie, malaise, pyrexie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Overdosering is met BOTOX een relatief begrip. Het is afhankelijk van de dosis, de injectieplaats en de eigenschappen van het onderliggende weefsel. Er werden geen gevallen van systemische toxiciteit waargenomen na accidentele injectie van BOTOX. Overmatige doses kunnen leiden tot lokale, of op afstand, gegeneraliseerde en diepe neuromusculaire verlamming.

Er werden geen gevallen van ingestie van BOTOX gerapporteerd.

Tekenen en symptomen van overdosering verschijnen niet onmiddellijk na de injectie. In geval van een accidentele injectie of ingestie of vermoeden van overdosering moet de patiënt gedurende enkele weken medisch worden geobserveerd op progressieve tekenen en symptomen van spierzwakte, die lokaal of op afstand van de plaats van injectie kunnen voorkomen en die ptose, diplopie, dysfagie, dysartrie, algemene zwakte of respiratoir falen kunnen omvatten. Deze patiënten kunnen verdere medische evaluatie en onmiddellijke, aangepaste medische behandeling nodig hebben, waarbij opname in een ziekenhuis noodzakelijk kan zijn.

Als de spieren van de orofarynx en de slokdarm aangetast zijn, kan aspiratie optreden, wat kan leiden tot een aspiratiepneumonie. Als de ademhalingsspieren verlamd of voldoende verzwakt zijn, zijn intubatie en kunstmatige beademing vereist tot herstel optreedt en kunnen een tracheostomie en langdurige beademing naast andere algemene ondersteunende zorgen nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spierrelaxantia, perifeer werkende stoffen
ATC-code: M03A X01

Werkingsmechanisme

Botulinumtoxine type A blokkeert de perifere acetylcholinevrijgifte aan de presynaptische cholinerge zenuwuiteinden door het splitsen van SNAP-25, een eiwit dat verantwoordelijk is voor het succesvol opslaan en vrijmaken van acetylcholine uit blaasjes in de zenuwuiteinden.

Farmacodynamische effecten

Na injectie bindt het toxine eerst snel met een hoge affiniteit aan specifieke receptoren op het celoppervlak. Dan wordt het toxine door de plasmamembraan opgenomen via door receptor gemedieerde endocytose. Tot slot wordt het toxine afgegeven in de cytosol. Dat laatste proces gaat gepaard met een progressieve remming van de vrijgifte van acetylcholine. De klinische tekenen komen tot uiting binnen 2-3 dagen en het effect is maximaal 5-6 weken na injectie. Uit de klinische bewijzen blijkt dat BOTOX de drempelwaarden voor pijn en neurogene ontsteking vermindert en de drempelwaarden voor cutane pijn als gevolg van hitte verhoogt in een model met sensitisatie van de trigeminus met capsaïcine.

Herstel na intramusculaire injectie vindt normaal plaats binnen 12 weken na injectie, wanneer zenuwuiteinden groeien en weer aansluiten aan de eindplaten. Na intradermale injectie, waar de eccriene zweetklieren het doel zijn, hield het effect gemiddeld 7,5 maanden aan na de eerste injectie bij patiënten die werden behandeld met 50 eenheden per oksel. Bij 27,5% van de patiënten hield het effect echter 1 jaar of langer aan. Het herstel van de sympathische zenuwuiteinden die de zweetklieren bezenuwen na intradermale injectie van BOTOX werd niet onderzocht.

Na de detrusorinjecties beïnvloedt BOTOX de efferente detrusoractiviteitspaden middels remming van de acetylcholine-afgifte. BOTOX kan daarnaast zorgen voor remming van afferente neurotransmitters en sensorische paden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN

Focale spasticiteit van het bovenste ledemaat bij pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van BOTOX voor de behandeling van spasticiteit van de bovenste ledematen bij pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek randomiseerde 235 pediatrische patiënten (77 BOTOX 6 eenheden/kg, 78 BOTOX 3 eenheden/kg en 80 placebo) met spasticiteit van de bovenste ledematen als gevolg van hersenverlamming (87%) of CVA (13%) en een basislijn MAS-elleboog- of polsscore van ten minste 2. Een totale dosis van 3 eenheden/kg (maximaal 100 eenheden) of 6 eenheden/kg (maximaal 200 eenheden) of placebo werd intramusculair geïnjecteerd en verdeeld over de elleboog- of pols- en vingerspieren. Alle patiënten kregen een gestandaardiseerde bezigheidstherapie. Het gebruik van elektromyografische begeleiding, zenuwstimulatie of ultrasone technieken was nodig om te helpen bij de juiste lokalisatie van de spieren voor de injecties. Het primaire eindpunt was het gemiddelde van de verandering ten opzichte van de basislijn in MAS-score van de belangrijkste spiergroep (elleboog of pols) bij week 4 en 6 en het belangrijkste secundaire eindpunt was het gemiddelde van de Clinical Global Impression of Overall Change by Physician (CGI) bij week 4 en 6. De Goal Attainment Scale (GAS) door de arts voor actieve en passieve doelen werd geëvalueerd als secundair eindpunt op week 8 en 12. De patiënten werden gedurende 12 weken gevolgd.

In aanmerking komende patiënten konden deelnemen aan een open-label vervolgstudie, waarbij ze tot vijf behandelingen kregen met doses tot 10 eenheden/kg (maximaal 340 eenheden), wanneer het onderste ledemaat ook werd behandeld in combinatie met het bovenste ledemaat.

Statistisch significante verbeteringen ten opzichte van placebo werden aangetoond bij patiënten die werden behandeld met BOTOX 3 en 6 eenheden/kg voor het primaire eindpunt en op alle tijdstippen tot en met week 12. De verbetering van de MAS-score was vergelijkbaar in beide BOTOX-behandelgroepen. Echter, op geen enkel moment was het verschil met placebo ≥1 punt op het MAS. Zie onderstaande tabel. Analyse van het behandelingseffect bij responders varieerde van ongeveer 10-20%.

Resultaten voor primaire en secundaire eindpunten van de werkzaamheid (mITT Populatie)

	BOTOX 3 eenheden/kg (N=78)	BOTOX 6 eenheden/kg (N=77)	Placebo (N=79)
Gemiddelde verandering ten opzichte van de basislijn in de hoofdspiergroep (elleboog of pols) op de MASa			
Gemiddelde na week 4 en 6	-1,92*	-1,87*	-1,21
Gemiddelde CGI Scoreb			
Gemiddelde na week 4 en 6	1,88	1,87	1,66
Gemiddelde GAS Scorec			
Passieve doelen op week 8	0,23	0,30	0,06
Passieve doelen op week 12	0,31	0,71*	0,11
Actieve doelen op week 8	0,12	0,11	0,21
Actieve doelen op week 12	0,26	0,49	0,52
Gemiddelde verandering ten opzichte van de basislijn op FPS-Scored	**N=11**	**N=11**	**N=18**
Week 4	-4,91	-3,17	-3,55
Week 6	-3,12	-2,53	-3,27

* Statistisch significant verschillend van placebo ($p<0,05$)
[a] De MAS is een 6-puntschaal (0 [geen toename van de spiertonus], 1, 1+, 2, 3 en 4 [stijve ledematen in flexie of extensie]) die de kracht meet die nodig is om een extremiteit rond een gewricht te bewegen, met een afname van de score die een verbetering van de spasticiteit vertegenwoordigt.
[b] Het CGI evalueerde de respons op de behandeling m.b.t. hoe de patiënt het stelde aan de hand van een 9-puntschaal (-4=zeer duidelijke verslechtering tot +4=zeer duidelijke verbetering).
[c] De GAS is een 6-puntschaal (-3 [slechter dan begin], -2 [gelijk aan begin], -1 [minder dan verwacht], 0 [verwacht doel], +1 [iets meer dan verwacht], +2 [veel meer dan verwacht]).
[d] Pijn werd beoordeeld bij deelnemers die 4 jaar en ouder waren en een pijnscore > 0 hadden op de basislijn met behulp van de Faces Pain Scale (FPS: 0 = geen pijn tot 10 = zeer veel pijn).
mITT = modified intent-to-treat; bevatte alle gerandomiseerde deelnemers met een geldige MAS score van de hoofdspiergroep op de basislijn en ten minste één meeting na de basislijn op week 2, 4, of 6 van de MAS van de hoofdspiergroep en de CGI door de arts. De mITT populatie was geanalyseerd volgens de randomisatietoewijzing, onafhankelijk van de uiteindelijk verkregen behandeling.

Focale spasticiteit van het onderste ledemaat bij pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van BOTOX voor de behandeling van spasticiteit van de onderste ledematen bij pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek randomiseerde 384 pediatrische patiënten (128 BOTOX 8 eenheden/kg, 126 BOTOX 4 eenheden/kg en 130 placebo) met spasticiteit van de onderste ledematen vanwege hersenverlamming en enkelscore van ten minste 2. Een totale dosis van 4 eenheden/kg (maximaal 150 eenheden) of 8 eenheden/kg (maximaal 300 eenheden) of placebo werd intramusculair geïnjecteerd en verdeeld over de gastrocnemius, soleus en tibialis posterior. Alle patiënten kregen gestandaardiseerde fysiotherapie. Het gebruik van elektromyografische begeleiding, zenuwstimulatie of ultrasone technieken was nodig om te helpen bij de juiste lokalisatie van de spieren voor de injecties. Het primaire eindpunt was het gemiddelde van de verandering ten opzichte van de basislijn in de MAS- enkelscore bij week 4 en week 6, en het belangrijkste secundaire eindpunt was het gemiddelde van de CGI bij week 4 en week 6. Het GAS door de arts voor actieve en passieve functionele doelen was een secundair eindpunt op week 8 en week 12. De gang werd beoordeeld met behulp van de *Edinburgh Visual Gait* (EVG) score op week 8 en 12 in een subgroep van patiënten. De patiënten werden gedurende 12 weken gevolgd.

In aanmerking komende patiënten konden deelnemen aan een open-label vervolgstudie, waarbij ze tot vijf behandelingen kregen met doses tot 10 eenheden/kg (maximaal 340 eenheden), indien ze meer dan één ledemaat behandelden.

Statistisch significante verbeteringen ten opzichte van placebo werden aangetoond bij patiënten die werden behandeld met BOTOX 4 en 8 eenheden/kg voor het primaire eindpunt en op de meeste tijdstippen tot week 12. De verbetering van de MAS-score was vergelijkbaar in beide BOTOX-behandelgroepen. Echter, op geen enkel moment was het verschil met placebo ≥1 punt op het MAS. Zie onderstaande tabel. Analyse van het behandelingseffect bij responders was minder dan 15% op alle tijdstippen.

Resultaten voor primaire en secundaire eindpunten van de werkzaamheid (mITT Populatie)

	BOTOX 4 eenheden/kg (N=125)	BOTOX 8 eenheden/kg (N=127)	Placebo (N=129)
Gemiddelde verandering ten opzichte van de basislijn in plantaire flexoren op het MASa			
Gemiddelde na week 4 en 6	-1,01*	-1,06*	-0,80
Gemiddelde CGI Scoreb			
Gemiddelde na week 4 en 6	1,49	1,65*	1,36
Gemiddelde GAS Scorec			
Passieve doelen op week 8	0,18*	0,19*	-0,26
Passieve doelen op week 12	0,27	0,40*	0,00
Actieve doelen op week 8	-0,03*	0,10*	-0,31
Actieve doelen op week 8	0,09	0,37*	-0,12
Gemiddelde verandering ten opzichte van de basislijn op de EVG-score[d]			
Week 8	-2,11	-3,12*	-0,86
Week 12	-2,07	-2,57	-1,68

* Statistisch significant verschillend van placebo ($p<0,05$)
a De MAS is een 6-puntschaal (0 [geen toename van de spiertonus], 1, 1+, 2, 3 en 4 [stijve ledematen in flexie of extensie]) die de kracht meet die nodig is om een extremiteit rond een gewricht te bewegen, met een afname van de score die een verbetering van de spasticiteit vertegenwoordigt.
b Het CGI evalueerde de respons op de behandeling m.b.t. hoe de patiënt het stelde aan de hand van een 9-puntschaal (-4=zeer duidelijke verslechtering tot +4=zeer duidelijke verbetering).
c De GAS is een 6-puntschaal (-3 [slechter dan begin], -2 [gelijk aan begin], -1 [minder dan verwacht], 0 [verwacht doel], +1 [iets meer dan verwacht], +2 [veel meer dan verwacht]).
d De EVG is een schaal met 11 items die de gang beoordeelt op basis van voetstand (5 items), kniestand (2 items), zwaaien van voet (2 items) en zwaaien van knie (2 items) gebruikmakend van een ordinale schaal met 3 punten (0 [normaal], 1 [flexie 1 of extensie 1], en 2 [flexie 2 of extensie 2] voor respectievelijk elk item).
mITT = modified intent-to-treat; bevatte alle gerandomiseerde deelnemers met een geldige MAS score van de hoofdspiergroep op de basislijn en ten minste één meeting na de basislijn op week 2, 4, of 6 van de MAS van de hoofdspiergroep en de CGI door de arts. De mITT populatie was geanalyseerd volgens de randomisatietoewijzing, onafhankelijk van de uiteindelijk verkregen behandeling.

Bij pediatrische patiënten met spasticiteit aan de onderste ledematen met geanalyseerde stalen uit één fase 3-studie en de open-label vervolgstudie zijn bij 2 van de 264 patiënten (0,8%) die met BOTOX zijn behandeld, gedurende maximaal 5 behandelingscycli neutraliserende antilichamen ontwikkeld. Beide patiënten bleven na de daaropvolgende BOTOX-behandelingen klinisch voordeel ondervinden.

Focale spasticiteit van de bovenste ledematen, geassocieerd met CVA bij volwassenen

De werkzaamheid en veiligheid van BOTOX voor de behandeling van spasticiteit van de bovenste ledematen bij volwassenen werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie.

Deze studie randomiseerde 126 volwassen patiënten (64 BOTOX en 62 placebo) met spasticiteit van de bovenste ledematen (Ashworth-score van ten minste 3 voor tonus van polsflexor en ten minste 2 voor tonus van vingerflexor) die minstens 6 maanden geleden een CVA hadden gehad. BOTOX (een totale dosis van 200 eenheden tot 240 eenheden) of placebo werd intramusculair geïnjecteerd in de flexor digitorum profundus, flexor digitorum sublimis, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris en, indien nodig, in de adductor pollicis en flexor pollicis longus. Gebruik van een EMG/zenuwstimulator werd aanbevolen om te helpen bij het vinden van de juiste plaats in de spier voor de injectie. De patiënten werden 12 weken lang gevolgd.

Het primaire efficiëntie eindpunt was de spiertonus van polsflexor in week 6, zoals gemeten door de Ashworth-score. Belangrijke secundaire eindpunten waren de globale beoordeling door de arts, spiertonus van vingerflexors en duimflexors in week 6. De resultaten bij het primaire eindpunt en de belangrijke secundaire eindpunten staan vermeld in onderstaande tabel.
Resultaten voor primaire en secundaire eindpunten van de werkzaamheid in week 6

	BOTOX 200 tot 240 eenheden (N=64)	Placebo (N=62)
Gemiddelde verandering ten opzichte van beginwaarde in spiertonus van polsflexor op de Ashworth-schaal [a]	-1,7*	-0,5
Gemiddelde globale beoordeling door arts van behandelingsrespons[b]	1,8*	0,6
Gemiddelde verandering ten opzichte van beginwaarde in spiertonus van vingerflexor op de Ashworth-schaal[a]	-1,3*	-0,5
Gemiddelde verandering ten opzichte van beginwaarde in spiertonus van duimflexor op de Ashworth-schaal[a]	-1,66*	-0,48

* Significant verschillend van placebo (p<0,05)
[a] De Ashworth-schaal is een 5-puntsschaal (0 [geen verhoging van spiertonus], 1, 2, 3 en 4 [ledemaat stijf in flexie of extensie]) die de kracht meet die nodig is om een extremiteit rond een gewricht te bewegen, waarbij een verlaagde score een verbetering van de spasticiteit aanduidt.
[b] De globale beoordeling door de arts is een evaluatie van de respons op de behandeling, m.b.t. hoe de patiënt het stelde, met behulp van een schaal van -4 = zeer duidelijke verergering tot +4 = zeer duidelijke verbetering.

Focale spasticiteit van de onderste ledematen, geassocieerd met CVA bij volwassenen

De werkzaamheid en de veiligheid van BOTOX bij de behandeling van spasticiteit van de onderste ledematen werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die 468 patiënten randomiseerde (233 BOTOX en 235 placebo) met enkelspasticiteit (enkelscore van minstens 3 op de *Modified Ashworth Scale* [MAS]) die minstens 3 maanden geleden een beroerte hadden gehad. BOTOX 300 tot 400 eenheden of een placebo werd intramusculair geïnjecteerd in de voor de studie verplichte spieren m. gastrocnemius, m. soleus en m. tibialis posterior en optionele spieren waaronder de m. flexor hallucis longus, de m. flexor digitorum longus, de m. flexor digitorum brevis, de m. extensor hallucis en de m. rectus femoris. Het primaire eindpunt was de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline van de MAS-enkelscore na 4 en 6 weken. Een belangrijk secundair eindpunt was de gemiddelde CGI (*Physician Global Assessment of Response*) na 4 en 6 weken. Er werden statistisch en klinisch significante verschillen in het primaire eindpunt van werkzaamheid (MAS) en het belangrijke secundaire eindpunt van werkzaamheid (CGI) aangetoond voor BOTOX ten opzichte van placebo. Die worden gegeven in de onderstaande tabel. Voor het primaire eindpunt van gemiddelde MAS-enkelscore na 4 en 6 weken, werd geen verbetering ten opzichte van baseline waargenomen voor patiënten van 65 jaar en ouder in de BOTOX groep in vergelijking met placebo, wat waarschijnlijk te wijten is aan het lage aantal patiënten.

Primaire en belangrijkste secundaire eindpunten van werkzaamheid (ITT Populatie)

	BOTOX® 300 tot 400 eenheden (ITT) (N = 233)	Placebo (N = 235)
Gemiddelde veranderingen van de MAS-score van de plantaire flexoren van de enkel ten opzichte van de baseline		
Gemiddelde na week 4 en 6	-0,8*	-0,6
Gemiddelde *Clinical Global Impression*-score van de onderzoeker		
Gemiddelde na week 4 en 6	0,9*	0,7
Gemiddelde verandering van de MAS-score van de teenflexoren		
FHaL Gemiddelde na week 4 en 6	-1,02*	-0,6
FDL Gemiddelde na week 4 en 6	-0,88	- 0,77
Gemiddelde verandering van de MAS-score voor patiënten van de plantaire flexoren van de enkel ten opzichte van de baseline	**≥ 65 jaar N = 60**	**≥ 65 jaar N = 64**
Gemiddelde na week 4 en 6	- 0,7	- 0,7

*Significant verschil met de placebo (p < 0,05)
ITT – intent-to-treat

Er werd een ander dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, multicentrisch, klinisch fase 3-onderzoek uitgevoerd bij volwassen patiënten na CVA met spasticiteit van de onderste ledematen waarbij de enkel werd getroffen. Er werden in totaal 120 patiënten gerandomiseerd om ofwel BOTOX (n=58) (totale dosis van 300 eenheden) of placebo (n=62) te krijgen. Dit onderzoek werd uitsluitend gevoerd bij Japanse patiënten met een *Modified Ashworth Scale* (MAS) ≥ 3 waarbij het CVA gemiddeld 6,5 jaar geleden plaatsvond.

Er werd een significante verbetering waargenomen in vergelijking met de placebo in het primaire eindpunt voor de algemene verandering ten opzichte van de baseline tot week 12 in de MAS-enkelscore, wat berekend werd aan de hand van de zone onder de curve (*area under the curve*, AUC). Er werden ook significante verbeteringen waargenomen in vergelijking met de placebo voor de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in MAS-enkelscore tijdens individuele bezoeken na de behandeling in week 4, 6 en 8. Bij deze bezoeken was het aandeel responders (patiënten met minstens 1 graad verbetering) ook significant hoger dan bij de patiënten die met placebo waren behandeld.

Behandeling met BOTOX werd ook in verband gebracht met een significante verbetering van de algemene klinische indruk (*clinical global impression*, CGI) van de onderzoeker voor wat betreft functionele invaliditeit (secundair eindpunt, geen aanpassing voor meervoudigheid) in vergelijking met de placebo. Er was geen klinisch betekenisvolle verbetering in functioneren, gemeten door middel van de *Physician's Rating Scale* (PRS) en stapsnelheid.

De resultaten van het fase 3-onderzoek worden hieronder gegeven.

Primaire en belangrijkste secundaire eindpunten van de werkzaamheid

	BOTOX (N=58)	**Placebo (N=62)**	**p-waarde**
Gemiddelde AUC in MAS-Score			
AUC (dag 0 tot week 12)	-8,5	-5,1	0,006
Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in MAS-score			
Baseline	3,28	3,24	
Week 1	-0,61	-0,52	0,222
Week 4	-0,88	-0,43	< 0,001
Week 6	-0,91	-0,47	< 0,001
Week 8	-0,82	-0,43	< 0,001
Week 12	-0,56	-0,40	0,240
Percentage responders*			
Week 1	52,6%	38,7%	0,128
Week 4	67,9%	30,6%	< 0,001
Week 6	68,4%	36,1%	< 0,001
Week 8	66,7%	32,8%	< 0,001
Week 12	44,4%	34,4%	0,272

*Patiënten met minstens 1 graad verbetering in MAS-score ten opzichte van de baseline

Er werd een consequente respons waargenomen bij herbehandeling.

Chronische migraine

BOTOX blokkeert het vrijkomen van neurotransmitters die in verband worden gebracht met het ontstaan van pijn. Het werkingsmechanisme van BOTOX voor symptoomverlichting bij chronische migraine is niet volledig vastgesteld. Preklinische en klinische farmacodynamische studies duiden erop dat BOTOX perifere sensitisatie onderdrukt en zo wellicht ook de centrale sensitisatie remt.

In de onderstaande tabel worden de belangrijkste resultaten weergegeven die werden gerealiseerd door de samengevoegde werkzaamheidsanalyse na twee behandelingen met BOTOX die elke 12 weken werden toegediend in twee klinische fase 3-studies bij patiënten met chronische migraine, die tijdens een 28-daagse baseline minstens 4 episoden en ≥15 hoofdpijndagen (met ten minste 4 uur onophoudelijke hoofdpijn) hadden met minstens 50% van de hoofdpijndagen met migraine/waarschijnlijke migraine:

Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in week 24	BOTOX n=688	Placebo n=696	p-waarde
Frequentie van hoofdpijndagen	-8,4	-6,6	p<0,001
Frequentie van matige/ernstige hoofdpijndagen	-7,7	-5,8	p<0,001
Frequentie van dagen met migraine/waarschijnlijke migraine	-8,2	-6,2	p<0,001
% patiënten met een vermindering van 50% aan hoofdpijndagen	47%	35%	p<0,001
Totaal aantal cumulatieve uren hoofdpijn op hoofdpijndagen	-120	-80	p<0,001
Frequentie van hoofdpijnepisoden	-5,2	-4,9	p=0,009
Totaal *Headache Impact Test* (HIT-6)-scores	-4,8	-2,4	p<0,001

Hoewel de studies niet het onderscheidingsvermogen hadden om verschillen in subgroepen aan te tonen, was het behandelingseffect kleiner in de subgroep van mannelijke patiënten (n=188) en niet-witte personen (n= 137) dan in de hele studiepopulatie.

BLAASAANDOENINGEN

Overactieve blaas bij volwassenen

Er werden twee dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, multicentrische klinische fase 3-studies van 24 weken uitgevoerd bij patiënten met een overactieve blaas met symptomen van urine-incontinentie, urgency en pollakisurie. In totaal werden 1.105 patiënten bij wie de symptomen niet goed onder controle konden worden gebracht met minstens één anticholinergicum (ontoereikende respons of onverdraagbare bijwerkingen), gerandomiseerd naar 100 eenheden BOTOX (n = 557) of een placebo (n = 548).

In beide studies werden bij het primaire tijdstip na 12 weken significante verbeteringen ten opzichte van de aanvang waargenomen met BOTOX (100 eenheden) in vergelijking met de placebo met betrekking tot het dagelijkse aantal episoden van urine-incontinentie (baseline was 5,49 met BOTOX en 5,39 met de placebo), waaronder het percentage droge patiënten. Met gebruikmaking van de *Treatment Benefit Scale* was het percentage patiënten dat een positieve respons op de behandeling rapporteerde (toestand “sterk verbeterd” of “verbeterd”), in beide studies significant hoger in de BOTOX-groep dan in de placebogroep. Ook het dagelijkse aantal urinelozingen en episoden van urgency en nycturie verbeterden significant in vergelijking met de placebo. Het volume per urinelozing was eveneens significant hoger. Voor alle symptomen van OAB werden significante verbeteringen waargenomen vanaf week 2.

De behandeling met BOTOX resulteerde in significante verbeteringen van de aan de gezondheid gerelateerde levenskwaliteit ten opzichte van de placebo, zoals gemeten met de *Incontinence Quality of Life* (I-QOL)-vragenlijst (met inbegrip van ontwijkings- of beperkend gedrag, psychosociale impact en sociale gêne) en de *King’s Health Questionnaire* (KHQ)-vragenlijst (met inbegrip van impact van de incontinentie, rolbeperkingen, sociale beperkingen, lichamelijke beperkingen, persoonlijke relaties, emoties, slaap/energie en ernst/maatregelen om het probleem het hoofd te bieden). Er werd geen algemeen verschil in de effectiviteit na behandeling met BOTOX waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar en patiënten < 65 jaar.

De resultaten van de samengevoegde pivotale studies worden hieronder gegeven:

Primaire en secundaire eindpunten van werkzaamheid bij aanvang en verandering ten opzichte van aanvang in de samengevoegde pivotale studies:

	Botox 100 eenheden (N=557)	Placebo (N=548)	p-waarde
Dagelijks aantal episoden van urine-incontinentie*			
Gemiddelde bij baseline	5,49	5,39	
Gemiddelde verandering bij week 2	-2,85	-1,21	< 0,001
Gemiddelde verandering bij week 6	-3,11	-1,22	< 0,001
Gemiddelde verandering bij week 12[a]	**-2,80**	**-0,95**	**< 0,001**
Percentage patiënten met een positieve respons op de behandeling volgens de Treatment Benefit Scale (%)			
Week 2	64,4	34,7	< 0,001
Week 6	68,1	32,8	< 0,001
Week 12[a]	**61,8**	**28,0**	**< 0,001**
Dagelijks aantal mictie-episodes			
Gemiddelde bij baseline	11,99	11,48	
Gemiddelde verandering bij week 2	-1,53	-0,78	< 0,001
Gemiddelde verandering bij week 6	-2,18	-0,97	< 0,001
Gemiddelde verandering bij week 12[b]	**-2,35**	**-0,87**	**< 0,001**
Dagelijks aantal episoden van urgency			
Gemiddelde bij baseline	8,82	8,31	
Gemiddelde verandering bij week 2	-2,89	-1,35	< 0,001
Gemiddelde verandering bij week 6	-3,56	-1,40	< 0,001
Gemiddelde verandering bij week 12[b]	**-3,30**	**-1,23**	**< 0,001**
Totaalscore op de *Incontinence Quality of Life*			
Gemiddelde bij baseline	34,1	34,7	
Gemiddelde verandering bij week 12[bc]	**+22,5**	**+6,6**	**< 0,001**
***King's Health Questionnaire*: rolbeperking**			
Gemiddelde bij baseline	65,4	61,2	
Gemiddelde verandering bij week 12[bc]	**-25,4**	**-3,7**	**< 0,001**
***King's Health Questionnaire*: sociale beperking**			
Gemiddelde bij baseline	44,8	42,4	
Gemiddelde verandering bij week 12[bc]	**-16,8**	**-2,5**	**< 0,001**

* Percentage patiënten dat droog was (zonder incontinentie) na 12 weken, was 27,1% in de BOTOX-groep en 8,4% in de placebogroep. Het percentage bij wie het aantal episoden van urine-incontinentie met minstens 75% en 50% was gedaald in vergelijking met de aanvang, was respectievelijk 46,0% en 60,5% in de BOTOX-groep en 17,7% en 31,0% in de placebogroep

[a] Coprimaire eindpunten

[b] Secundaire eindpunten

[c] Vooraf gedefinieerde minimale belangrijke verandering ten opzichte van de beginwaarde was + 10 punten met de I-QOL en -5 punten met de KHQ

De mediane duur van de respons na behandeling met BOTOX, gebaseerd op de vraag van de patiënt voor herbehandeling, was 166 dagen (~24 weken). De mediane duur van de respons, gebaseerd op de vraag van de patiënt voor herbehandeling, bedroeg 212 dagen (~30 weken) bij patiënten die ook in de open-label vervolgstudie werden opgenomen en alleen behandeld werden met BOTOX 100 eenheden (N=438).

Hoewel in de twee klinische fase 3-studies maar een beperkt aantal patiënten < 40 jaar (n = 88, 8,0%), niet-witte personen (n = 101, 9,1%) en mannen (n = 135, 12,2%) werd onderzocht, duidden de gegevens in die subgroepen toch op een positief behandelingseffect. Er werd een hogere incidentie van de bijwerkingen urineretentie, residuaal urinevolume en pollakisurie waargenomen bij mannen dan bij vrouwen. De resultaten van de primaire eindpunten bij mannen worden hieronder gepresenteerd:

Co-primaire eindpunten van werkzaamheid bij aanvang en verandering ten opzichte van aanvang bij mannelijke patiënten (samengevoegde pivotale studies):

	Botox 100 eenheden (N=61)	**Placebo (N=74)**	**p-waarde**
Dagelijks aantal episoden van urine-incontinentie			
Gemiddelde bij baseline	5,61	4,33	
Gemiddelde verandering bij week 12	-1,86	-1,23	0,612
Percentage patiënten met een positieve respons op de behandeling volgens de Treatment Benefit Scale (%)			
Week 12	40,7	25,4	0,060

In een langlopende, open-label vervolgstudie werden in totaal 839 patiënten geëvalueerd (n=758 vrouwen, n=81 mannen). De patiënten vertoonden bij een herbehandeling een consistente respons ten aanzien van alle eindpunten van werkzaamheid. In de subgroep van 345 patiënten (n=316 vrouwen, n=29 mannen) die week 12 van behandelingscyclus 3 hadden bereikt, was de daling van het dagelijkse aantal episoden van urine-incontinentie 12 weken na de eerste, de tweede en de derde behandeling met BOTOX 100 eenheden gemiddeld respectievelijk -3,07, -3,49 en -3,49. Het overeenstemmende percentage patiënten met een positieve behandelingsrespons op de *Treatment Benefit Scale* was respectievelijk 63,6%, 76,9% en 77.3%.

In de pivotale studies heeft geen enkele van de 615 patiënten bij wie stalen werden geanalyseerd, neutraliserende antistoffen ontwikkeld. Van de patiënten uit de pivotale fase 3-studie en de open-label vervolgstudies van wie de stalen geanalyseerd werden, ontwikkelden 0 van de 954 patiënten (0,0%) neutraliserende antilichamen tijdens behandeling met doses van BOTOX 100 eenheden en ontwikkelden 3 van de 260 patiënten (1,2%) die, nadat ze minstens één dosis van 150 eenheden hadden gekregen. Eén van die drie patiënten bleef klinisch voordeel ondervinden. In vergelijking met de algemene populatie die met BOTOX werd behandeld, was de duur van de respons over het algemeen korter bij patiënten die neutraliserende antilichamen ontwikkelden, waardoor die vaker werden behandeld (zie rubriek 4.4).

Overactieve blaas bij pediatrische patiënten

Beperkte gegevens over de werkzaamheid zijn beschikbaar uit één dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische klinische studie met parallelle groepen (191622-137), uitgevoerd bij patiënten van 12 tot 17 jaar met een overactieve blaas met symptomen van urine-incontinentie. In totaal namen 55 (van de geplande 108) patiënten deel die onvoldoende hebben gereageerd op of intolerant waren voor minstens één anticholinergicum, hetgeen resulteerde in een onvoldoende steekproefomvang om de effectiviteit binnen deze populatie vast te stellen. De patiënten werden gerandomiseerd naar 25 eenheden, 50 eenheden of 100 eenheden, zonder 6 eenheden/kg lichaamsgewicht te overschrijden; N=18, N=17, N=20 voor respectievelijk 25 eenheden BOTOX, 50 eenheden BOTOX en 100 eenheden BOTOX. Voorafgaand aan de toediening van de behandeling kregen de patiënten anesthesie toegediend op basis van de lokale praktijken. Alle patiënten kregen algemene verdoving of sedatie toegediend.

Primaire en secundaire eindpunten bij aanvang en verandering ten opzichte van aanvang in een dubbelblinde, parallelgroep klinische studie:

	BOTOX 100 eenheden N=20	BOTOX 50 eenheden N=17	BOTOX 25 eenheden N=18	p-waarde BOTOX 100 vs. 25 eenheden	p-waarde BOTOX 50 vs. 25 eenheden
Dagelijkse frequentie van urinaire incontinentie episodes overdag[a] Gemiddelde bij baseline Gemiddelde verandering* bij week 12** (95% BI)	3,6 -2,3 (-3,8; -0,9)	3,5 -1,0 (-2,6; 0,7)	5,3 -1,4 (-3,0; 0,2)	0,3802	0,7330
Percentage patiënten met ten minste 50% afname van baseline van dagelijkse frequentie overdag[b] (%) Week 12[c] (95% BI)	80,0 (56,3; 94,3)	47,1 (23,0; 72,2)	50,0 (26,0; 74,0)	0,0472	0,9924
Positieve respons op de behandeling ("sterk verbeterd" of "verbeterd")[b] (%) Week 12[c] (95% BI)	68,4 (43,5; 87,4)	70,6 (44,0; 89,7)	52,9 (27,8; 77,0)	0,6092	0,4824
Dagelijkse frequentie van mictie-episodes overdag[b] Gemiddelde bij baseline Gemiddelde verandering* bij week 12** (95% BI)	8,1 -1,0 (-3,0; 1,0)	8,5 0,3 (-1,7; 2,4)	11,2 -1,8 (-3,9; 0,2)	0,5743	0,1451
Dagelijkse frequentie van episoden van urgency overdag[b] Gemiddelde bij baseline Gemiddelde verandering* bij week 12** (95% BI)	4,4 -2,2 (-4,1; -0,3)	5,4 -1,8 (-3,8; 0,2)	7,5 -1,9 (-3,9; 0,2)	0,8206	0,9604

BI = Betrouwbaarheidsinterval
* Least Squares (LS) gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, verschil in behandeling, 95% BI en p-waarden zijn gebaseerd op een ANCOVA-model met de beginwaarde als covariaat en behandelingsgroep als factor. Waarden overgedragen vanuit de laatste observatie werden gebruikt om de primaire werkzaamheidsvariabele te analyseren.
** Primair tijdstip.
[a] Primaire variabele.
[b] Secondaire variabele.
[c] P-waarden zijn verkregen uit de Cochran-Mantel-Haenszel-test, gelaagd door de baseline voor urineringsaandrang incontinentievoorvallen overdag (≤6 of >6). Exacte (Clopper-Pearson) 95% BI is opgebouwd met gebruik van de binomiale verdeling.

Van de 55 pediatrische patiënten die een negatief beginresultaat hadden voor bindende antistoffen of neutraliserende antistoffen en die minstens één beoordeelbare waarde na het begin hadden van één gerandomiseerde, dubbelblinde studie, ontwikkelde geen enkele patiënt neutraliserende antistoffen na 25 eenheden tot 100 eenheden BOTOX te hebben gekregen.

Urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit bij volwassenen

Pivotale fase 3 klinische studies

Twee dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, multicenter, klinische fase 3-studies werden uitgevoerd bij patiënten met urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit met ofwel spontane mictie dan wel katheterisatie. In totaal namen 691 patiënten met ruggenmergletsel of multipele sclerose deel, bij wie het resultaat van behandeling met minstens één anticholinergicum onbevredigend was. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met respectievelijk 200 eenheden BOTOX (n=227), 300 eenheden BOTOX (n=223) of placebo (n=241).

In beide fase 3-studies werden significante verbeteringen van de primaire-werkzaamheidvariabele (de frequentie van incontinentie-episoden per week) vanaf baseline tot het primaire-werkzaamheidstijdpunt na 6 weken bij BOTOX (200 eenheden en 300 eenheden) waargenomen vergeleken met placebo, inclusief het percentage droge patiënten. Significante verbeteringen van urodynamische parameters werden waargenomen, waaronder toename van de maximale cystometrische capaciteit en afname van de piekdetrusordruk tijdens de eerste onvrijwillige detrusorcontractie. Vergeleken met placebo werden ook significante verbeteringen waargenomen van patiëntgerapporteerde, incontinentiespecifieke, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteitscores zoals gemeten met de I-QOL (met inbegrip van ontwijkings- of beperkend gedrag, psychosociale invloeden en sociale gêne). Er werd voor BOTOX 300 eenheden geen bijkomend voordeel aangetoond in vergelijking met 200 eenheden en met BOTOX 200 eenheden werd een gunstiger veiligheidsprofiel waargenomen.

Resultaten van de samengevoegde pivotale studies worden hieronder gegeven:

Primaire en secundaire eindpunten bij baseline en veranderingen vanaf baseline in samengevoegde pivotale studies:

	BOTOX 200 eenheden (N=227)	**Placebo (N=241)**	**p-waarden**
Urine-incontinentiefrequentie per week*			
Gemiddelde bij baseline	32,4	31,5	
Gemiddelde verandering bij week 2	-17,7	-9,0	p<0,001
Gemiddelde verandering bij week 6[a]	**-21,3**	**-10,5**	**p<0,001**
Gemiddelde verandering bij week 12	-20,6	-9,9	p<0,001
Maximale cystometrische capaciteit (ml)			
Gemiddelde bij baseline	250,2	253,5	
Gemiddelde verandering bij week 6[b]	**+153,6**	**+11,9**	**p<0,001**
Maximale detrusordruk tijdens 1ste onvrijwillige detrusorcontractie (cmH_20)			
Gemiddelde bij baseline	51,5	47,3	
Gemiddelde verandering bij week 6[b]	**-32,4**	**+1,1**	**p<0,001**
Incontinentie-levenskwaliteittotaalscore[c,d]			
Gemiddelde bij baseline	35,37	35,32	
Gemiddelde verandering bij week 6[b]	**+25,89**	**+11,15**	**p<0,001**
Gemiddelde verandering bij week 12	+28,89	+8,86	p<0,001

* Het percentage droge patiënten (zonder incontinentie) tot en met week 6 was 37% in de 200 eenheden-BOTOX-groep en 9% voor placebo. Het percentage dat een vermindering met minstens 75% van het aantal incontinentieperioden bereikte vergeleken met baseline was respectievelijk 63% en 24%. Het percentage dat een vermindering met minstens 50% bereikte was respectievelijk 76% en 39%.

a Primair eindpunt

b Secundaire eindpunten

c I-QOL-totaalscore reikt van 0 (maximale problemen) tot 100 (geen enkel probleem).

d Het vooraf gespecificeerde minimaal verschil van belang (*Minimally Important Difference, MID)* voor de I-QOL-totaalscore in de pivotale studies, was 8 punten op grond van gerapporteerde MID-schattingen van 4-11 punten bij patiënten met detrusoroveractiviteit.

In de twee pivotale studies bedroeg de mediane duur van de respons, gebaseerd op de vraag van de patiënt voor herbehandeling, 256-295 dagen (36-42 weken) in de groep met de dosis van 200 eenheden, versus 92 dagen (13 weken) met de placebo. De mediane duur van de respons, gebaseerd op de vraag van de patiënt voor herbehandeling, bij de patiënten die ook in de open-label vervolgstudie werden opgenomen en alleen behandeld werden met een dosis van BOTOX 200 eenheden (N=174), was 253 dagen (~36 weken).

De patiënten vertoonden voor alle eindpunten van werkzaamheid een consistente respons na herbehandeling.

In de pivotale studies ontwikkelde geen enkele van de 475 patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit van wie de stalen geanalyseerd werden neutraliserende antilichamen. Bij de patiënten van wie de stalen geanalyseerd werden in het ontwikkelingsprogramma voor het geneesmiddel (met inbegrip van de open-label vervolgstudie), ontwikkelden zich neutraliserende antilichamen bij 3 van de 300 patiënten (1,0%) die alleen doses van BOTOX 200 eenheden hadden gekregen en bij 5 van de 258 patiënten (1,9%) die minstens één dosis van 300 eenheden hadden gekregen. Vier van die acht patiënten bleven klinisch voordeel ervaren. In vergelijking met de algemene populatie die met BOTOX werd behandeld, was de duur van de respons over het algemeen korter bij patiënten die neutraliserende antilichamen ontwikkelden, waardoor die vaker werden behandeld (zie rubriek 4.4).

Postmarketingstudie

Er is een placebogecontroleerde, dubbelblinde postmarketingstudie uitgevoerd bij patiënten met multipele sclerose (MS) en urine-incontinentie als gevolg van neurogene detrusoroveractiviteit die niet voldoende onder controle waren met minstens één anticholinergicum en die bij het begin niet gekatheteriseerd werden. Die patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met 100 eenheden BOTOX (n=66) of een placebo (n=78).

In vergelijking met placebo werden voor BOTOX (100 eenheden) na 6 weken significante verbeteringen waargenomen voor de primaire werkzaamheidsvariabele, de verandering ten opzichte van de beginwaarde van de dagelijkse frequentie van incontinentie-episoden, met inbegrip van het percentage patiënten dat droog bleef. Er werden ook significante verbeteringen waargenomen in de urodynamische parameters en de *Incontinence Quality of Life*-vragenlijst (I-QOL), met inbegrip van ontwijkings- of beperkend gedrag , psychosociale impact en sociale gêne.

De resultaten van de postmarketingstudie worden hieronder gegeven:

Primaire en secundaire eindpunten bij het begin en veranderingen ten opzichte van de beginwaarde in de postmarketingstudie met BOTOX 100 eenheden bij MS-patiënten die bij aanvang niet gekatheteriseerd werden:

	BOTOX 100 eenheden (N=66)	**Placebo (N=78)**	**p-waarden**
Dagelijkse frequentie van urine-incontinentie*			
Gemiddelde beginwaarde	4,2	4,3	
Gemiddelde verandering in week 2	-2,9	-1,2	p<0,001
Gemiddelde verandering in week 6[a]	**-3,3**	**-1,1**	**p<0,001**
Gemiddelde verandering in week 12	-2,8	-1,1	p<0,001
Maximale cystometrische capaciteit (ml)			
Gemiddelde beginwaarde	246,4	245,7	
Gemiddelde verandering in week 6[b]	**+127,2**	**-1,8**	**p<0,001**
Maximale detrusordruk tijdens de 1e onvrijwillige detrusorcontractie (cmH_2O)			
Gemiddelde beginwaarde	35,9	36,1	
Gemiddelde verandering in week 6[b]	**-19,6**	**+3,7**	**p=0,007**
Totale score op de *Incontinence Quality of Life*-vragenlijst[c,d]			
Gemiddelde beginwaarde	32,4	34,2	
Gemiddelde verandering in week 6[b]	**+40,4**	**+9,9**	**p<0,001**
Gemiddelde verandering in week 12	+38,8	+7,6	p<0,001

* Het percentage droge patiënten (zonder incontinentie) tot en met week 6 was 53,0% (groep met 100 eenheden BOTOX) en 10,3% (placebo)
[a] Primair eindpunt
[b] Secundaire eindpunten
[c] De totale I-QOL-score varieerde van 0 (maximale problemen) tot 100 (helemaal geen probleem).
[d] Het vooraf gedefinieerde minimaal belangrijke verschil (*Minimally Important Difference,* MID) voor de totale I-QOL- score was 11 punten, gebaseerd op gemelde schattingen van het MID van 4-11 punten bij patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit.

De mediane duur van de respons, gebaseerd op de vraag van de patiënt voor herbehandeling, bedroeg in deze studie 362 dagen (~52 weken) voor de groep met de dosis van BOTOX 100 eenheden tegenover 88 dagen (~13 weken) met de placebo.

Neurogene detrusoroveractiviteit bij kinderen

Een dubbelblinde, parallelgroep, gerandomiseerde, multicenter, klinische studie (191622-120) werd uitgevoerd bij patiënten van 5 tot 17 jaar met urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit en een neurologische aandoening, met gebruik van schone, intermitterende katheterisatie. In totaal waren er 113 patiënten (van wie 99 met spinale dysrafie zoals spina bifida, 13 met een ruggenmergletsel en 1 met myelitis transversa) die onvoldoende hebben gereageerd op of intolerant waren voor minstens één anticholinergicum. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar 50 eenheden, 100 eenheden of 200 eenheden, zonder 6 eenheden/kg lichaamsgewicht te overschrijden. Patiënten die minder dan de gerandomiseerde dosis kregen wegens het maximum van 6 eenheden/kg werden voor analyse toegewezen aan de groep met de dosis die hun dosis het dichtst benaderde; N=38, N=45 en N=30 voor respectievelijk BOTOX 50 eenheden, BOTOX 100 eenheden en BOTOX 200 eenheden. Voorafgaand aan de toediening van de behandeling kregen de patiënten anesthesie op basis van hun leeftijd en de lokale praktijk. Honderdennegen patiënten (97,3%) kregen algemene anesthesie of een sedatie (vereist voor patiënten < 12 jaar) en 3 patiënten (2,7%) kregen lokale anesthesie (enkel toegestaan voor patiënten ≥ 12 jaar).

Beginwaarde en veranderingen ten opzichte van de beginwaarde in dagelijkse frequentie van urinaire incontinentie-episodes overdag, urinevolume bij de eerste katheterisatie 's ochtends en maximale detrusordruk tijdens de opslagfase (cmH_2O) in een dubbelblinde, parallelgroep klinische studie

	BOTOX 200 eenheden (N=30)	BOTOX 100 eenheden (N=45)	BOTOX 50 eenheden (N=38)	p-waarde* BOTOX 200 vs. 50 eenheden	p-waarde* BOTOX 100 vs. 50 eenheden
Dagelijkse frequentie van urinaire incontinentie episodes overdag [a]					
Gemiddelde beginwaarde (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Gemiddelde verandering* in week 2	-1,1	-1,0	-1,2		
Gemiddelde verandering* in week 6** (95% BI)	-1,3 (-1,8, -0,9)	-1,3 (-1.7, -0,9)	-1,3 (-1,7, -0,9)	0,9123	0,9949
Gemiddelde verandering* in week 12	-0,9	-1,4	-1,2		
Urinevolume bij de eerste katheterisatie 's ochtends (ml)[b]					
Gemiddelde beginwaarde (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Gemiddelde verandering* in week 2	63,2	29,4	31,6		
Gemiddelde verandering* in week 6** (95% BI)	87,5 (52,1, 122,8)	34,9 (7,9, 61,9)	21,9 (-7,2, 51,1)	0,0055	0,5117
Gemiddelde verandering* in week 12	45,2	55,8	12,9		
Maximale detrusordruk tijdens de opslagfase (cmH_2O)[b]					
Gemiddelde beginwaarde (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Gemiddelde verandering* in week 6** (95% BI)	-27,3 (-36.4, -18,2)	-20,1 (-27,3, -12,8)	-12,9 (-20,4, -5,3)	0,0157	0,1737

BI = betrouwbaarheidsinterval
**Least Squares* (LS) gemiddelde verandering en 95% BI en p-waarden zijn gebaseerd op het ANCOVA-model met de beginwaarde als covariaat, en behandelingsgroep, leeftijd (< 12 jaar of ≥ 12 jaar), beginwaarde frequentie van urinaire incontinentie episodes overdag (≤ 6 of > 6), en behandeling met anticholinergica (ja/nee) bij het begin als factoren.
** Primair tijdstip
[a] Primair eindpunt
[b] Secundair eindpunt

De mediane responsduur in deze studie, gebaseerd op de vraag van de patiënt voor een nieuwe behandeling, was respectievelijk 214,0 (31 weken), 169,0 (24 weken) en 207 dagen (30 weken) voor BOTOX 50 eenheden, BOTOX 100 eenheden en BOTOX 200 eenheden.

Van de 99 pediatrische patiënten die een negatief beginresultaat hadden voor bindende antistoffen of neutraliserende antistoffen en die minstens één beoordeelbare waarde na het begin hadden van één gerandomiseerde dubbelblinde studie en één dubbelblinde vervolgstudie, ontwikkelde geen enkele patiënt neutraliserende antilichamen na het krijgen van 50 tot 200 eenheden BOTOX.

HUID- EN ONDERHUIDAANDOENING

Primaire hyperhidrose van de oksels

Er werd een dubbelblind, multicentrisch klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een persisterende bilaterale primaire hyperhidrose van de

oksels, gedefinieerd als een gravimetrische meting bij aanvang van minstens 50 mg spontane zweetproductie per oksel gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur in rust. Driehonderdtwintig patiënten werden gerandomiseerd naar hetzij 50 eenheden BOTOX (n=242) of placebo (n=78). Een respons op de behandeling werd gedefinieerd als een afname van het zweten in de oksels met minstens 50%. Bij het primaire eindpunt, 4 weken na de injectie, was het responspercentage in de BOTOX-groep 93,8%, tegenover 35,9% in de placebogroep ($p < 0,001$). De incidentie van responders bij de patiënten behandeld met BOTOX bleef tot 16 weken op alle tijdstippen na de behandeling significant hoger ($p < 0,001$) dan bij de met placebo behandelde patiënten.

In een open-label follow-uponderzoek werden 207 geschikte patiënten opgenomen die tot 3 behandelingen met BOTOX kregen. Globaal gezien hebben 174 patiënten de volledige duur (16 maanden) van de 2 onderzoeken samen voltooid (4 maanden dubbelblind en 12 maanden open-label vervolg). De incidentie van klinische respons 16 weken na de eerste (n=287), de tweede (n=123) en de derde (n=30) behandeling was respectievelijk 85,0%, 86,2% en 80%. De gemiddelde duur van het effect, gebaseerd op het gecombineerde onderzoek met een enkele dosis en het open-label vervolgonderzoek bedroeg gemiddeld 7,5 maanden na de eerste behandeling, maar bij 27,5% van de patiënten hield het effect 1 jaar of langer aan.

Er is een beperkte ervaring in klinisch onderzoek naar het gebruik van BOTOX bij kinderen tussen 12 en 18 jaar met primaire hyperhidrose van de oksels. Een enkelvoudige, niet-gecontroleerde veiligheidsstudie met herhaalde dosering werd gedurende 1 jaar uitgevoerd bij pediatrische patiënten van 12 tot en met 17 jaar (n=144) in de VS met ernstige primaire hyperhidrose van de oksels. De deelnemers waren voornamelijk vrouwen (86,1%) en wit (82,6%). De deelnemers werden behandeld met een dosis van 50 eenheden per oksel met een totale dosis van 100 eenheden per patiënt per behandeling. Er werden echter geen studies uitgevoerd naar de bevindingen met betrekking tot de dosering bij adolescenten waardoor geen doseringsadvies kan worden gegeven. Er werden geen conclusies getrokken naar de werkzaamheid en de veiligheid van BOTOX in deze groep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van de werkzame stof:

Distributiestudies bij ratten wijzen op een trage musculaire diffusie van ^{125}I-botulinumneurotoxine A-complex in de m. gastrocnemius na injectie, gevolgd door een snelle systemische metabolisatie en urinaire excretie. De hoeveelheid radioactief gemerkt materiaal in de spier daalde met een halfwaardetijd van ongeveer 10 uur. Op de plaats van injectie was de radioactiviteit gebonden aan grote eiwitmoleculen en in het plasma aan kleine moleculen. Dat wijst op een snel systemisch metabolisme van het substraat. 60% van de radioactiviteit werd binnen 24 uur in de urine uitgescheiden. Het toxine wordt waarschijnlijk gemetaboliseerd door proteasen en de moleculaire bestanddelen worden gerecycleerd via normale metabole wegen.

Gezien de aard van dit product werden geen klassieke absorptie-, distributie-, biotransformatie- en eliminatiestudies uitgevoerd met de werkzame stof.

Kenmerken bij patiënten:

Aangenomen wordt dat de systemische distributie van BOTOX in therapeutische doses laag is. Klinische studies met single-fiber-elektromyografie hebben een verhoogde elektrofysiologische neuromusculaire activiteit aangetoond in spieren op afstand van de plaats van injectie zonder begeleidende klinische tekenen of symptomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductiestudies

Bij intramusculaire injectie van BOTOX bij drachtige muizen, ratten en konijnen tijdens de periode van organogenese bedroeg de NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) op het vlak van de ontwikkeling respectievelijk 4, 1 en 0,125 eenheden/kg. Hogere doses werden geassocieerd met een lager foetaal lichaamsgewicht en/of een tragere ossificatie en bij konijnen werden miskramen genoteerd.

Vruchtbaarheid en reproductie

De reproductieve NOAEL volgend op een intramusculaire injectie van BOTOX bedroeg 4 eenheden/kg bij mannetjesratten en 8 eenheden/kg bij vrouwtjesratten. Hogere doseringen werden geassocieerd met dosisafhankelijke vermindering van de vruchtbaarheid. Op voorwaarde dat bevruchting plaatsvond, waren er geen bijwerkingen op de aantallen of de levensvatbaarheid van de embryo's verwekt door behandelde mannetjes- of vrouwtjesratten.

Andere onderzoeken

In aanvulling op de reproductietoxicologie, zijn de volgende preklinische veiligheidsonderzoeken op BOTOX uitgevoerd: acute toxiciteit, toxiciteit na herhaalde injectie, lokale tolerantie, mutageniciteit, antigeniciteit, compatibiliteit met humaan bloed. Deze studies duidden niet op een speciaal risico voor mensen bij klinisch relevante dosisniveaus.

In een studie waarbij jonge ratten om de week vanaf postnatale dag 21 gedurende 3 maanden intramusculair geïnjecteerd werden met BOTOX in een dosis van 8, 16 of 24 eenheden/kg, werden veranderingen waargenomen in de botgrootte/geometrie geassocieerd met verminderde botdichtheid en botmassa als gevolg van het niet gebruiken van ledematen, gebrek aan spiersamentrekking en verminderde toename van het lichaamsgewicht. De veranderingen waren minder ernstig bij de laagste geteste dosis, met tekenen van omkeerbaarheid op alle dosisniveaus. De dosis waarbij geen negatieve effecten werden waargenomen bij jonge dieren (8 eenheden/kg) is vergelijkbaar met de maximale dosis voor volwassenen (400 eenheden) en lager dan de maximale pediatrische dosis (340 eenheden) op basis van het lichaamsgewicht (kg).

Bij ratten werd geen systemische toxiciteit waargenomen na een enkelvoudige injectie van <50 eenheden/kg BOTOX in de detrusor. Ter simulatie van injectiefouten werd bij apen ofwel een enkelvoudige dosis BOTOX (~7 eenheden/kg) toegediend in het prostaatgedeelte van de urethra en het proximale rectum, de vesicula seminalis en de blaaswand, ofwel in de uterus (~3 eenheden/kg), zonder dat zich klinische bijwerkingen voordeden. In een 9-maanden durende studie met herhaalde dosering (4 injecties) in de detrusor, werd ptose waargenomen bij 24 eenheden/kg, en mortaliteit bij ≥24 eenheden/kg. Spiervezeldegeneratie/-regeneratie werd waargenomen in skeletspierweefsel van dieren met toediening van 24 eenheden/kg en meer. Deze myopathische veranderingen werden beschouwd als secundaire effecten van systemische blootstelling. Daarnaast werd spiervezeldegeneratie waargenomen bij één dier met 12 eenheden/kg. De laesie bij dit dier was van minimale ernst en werd geacht niet samen te hangen met klinische manifestaties. Samenhang met de BOTOX-behandeling kon niet met zekerheid worden vastgesteld. De 12 eenheden/kg-dosis komt overeen met een drievoudige blootstelling aan BOTOX van de aanbevolen klinische dosis van 200 eenheden voor urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit (op basis van een persoon van 50 kg).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Humaan albumine
Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Potentiestudies hebben aangetoond dat het product na reconstitutie tot 5 dagen lang kan worden bewaard bij 2-8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en de bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker bij gebruik. Normaal mag de bewaartijd niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C tenzij de reconstitutie/verdunning (enz.) heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2ºC-8ºC) of bewaren in de vriezer (-5ºC tot -20°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type I glazen injectieflacon met 10 ml nominale capaciteit, voorzien van een chloorbutyl rubberen stop en een verzegelde aluminium sluiting.

Elke verpakking bevat 1, 2, 3, 6 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De goede praktijk bestaat uit reconstitutie van de injectieflacon en de spuit klaarmaken boven met plastic beklede papieren doeken, mocht er worden gemorst.

BOTOX mag enkel worden gereconstitueerd met een steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie. De geschikte hoeveelheid verdunningsmiddel moet worden opgetrokken in een spuit. Zie hieronder voor instructies over verdunning.

Verdunningstabel voor de injectieflacongroottes met **BOTOX** 50, **100** and 200 **Allerganeenheden voor alle** indicaties, behalve blaasaandoeningen:

	Injectieflacon met 50 eenheden	**Injectieflacon met 100 eenheden**	Injectieflacon met 200 eenheden
Uiteindelijke dosis (eenheden per 0,1 ml)	Hoeveelheid verdunningsmiddel* toegevoegd in een injectieflacon van 50 eenheden	**Hoeveelheid verdunningsmiddel* toegevoegd in een injectieflacon van 100 eenheden**	Hoeveelheid verdunningsmiddel* toegevoegd in een injectieflacon van 200 eenheden
20 eenheden	0,25 ml	**0,5 ml**	1 ml
10 eenheden	0,5 ml	**1 ml**	2 ml
5 eenheden	1 ml	**2 ml**	4 ml
2,5 eenheden	2 ml	**4 ml**	8 ml
1,25 eenheden	4 ml	**8 ml**	n.v.t.

*steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie

Overactieve blaas:

Het wordt aanbevolen één injectieflacon van 100 eenheden of twee injectieflacons van 50 eenheden te gebruiken voor een gemakkelijke reconstitutie.

Verdunningsinstructies gebruik makend van twee 50 eenheden injectieflacons	• Reconstitueer twee injectieflacons van 50 eenheden BOTOX met telkens 5 ml van een steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie en meng de injectieflacons voorzichtig. • Trek de 5 ml van elke injectieflacon op in één enkele spuit van 10 ml.
Verdunningsinstructies gebruik makend van een 100 eenheden injectieflacon	• **Reconstitueer een injectieflacon van 100 eenheden BOTOX met 10 ml van een steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie en meng voorzichtig.** • **Trek de 10 ml van de injectieflacon op in een spuit van 10 ml.**
Verdunningsinstructies gebruik makend van een 200 eenheden injectieflacon	• Reconstitueer een injectieflacon van 200 eenheden BOTOX met 8 ml van een steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie en meng voorzichtig. • Trek 4 ml van de injectieflacon op in een spuit van 10 ml. • Rond de reconstitutie af door 6 ml van een steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie toe te voegen aan de 10 ml-spuit en meng voorzichtig.

Dat zal resulteren in een 10 ml spuit met in totaal 100 eenheden gereconstitueerde BOTOX. Gebruik onmiddellijk na reconstitutie in de spuit. Gooi de niet-gebruikte natriumchloride oplossing weg.

Dit product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik en eventueel ongebruikte gereconstitueerd product dient te worden vernietigd.

Urine-incontinentie bij neurogene detrusoroveractiviteit:

Het wordt aanbevolen om één injectieflacon met 200 eenheden of twee injectieflacons met 100 eenheden te gebruiken om de reconsitutie gemakkelijker te maken.

Verdunningsinstructies gebruik makend van vier 50 eenheden injectieflacons	• Reconstitueer vier injectieflacons met 50 eenheden BOTOX, elke injectieflacon met 3 ml van een steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie en meng de injectieflacons voorzichtig • Trek met één 10 ml-spuit 3 ml op uit de eerste injectieflacon en 1 ml uit de tweede injectieflacon. • Trek met een tweede 10 ml-spuit 3 ml op uit de derde injectieflacon en 1 ml uit de vierde injectieflacon. • Trek met een derde 10 ml-spuit de resterende 2 ml op uit de tweede en de vierde injectieflacon. • Rond de reconstitutie daarna af door aan alle drie 10 ml-spuiten 6 ml van een steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie toe te voegen en meng voorzichtig
Verdunningsinstructies gebruik makend van twee 100 eenheden injectieflacons	• **Reconstitueer twee injectieflacons met 100 eenheden BOTOX, elke injectieflacon met 6 ml steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie en meng de injectieflacons voorzichtig.** • **Trek met twee 10 ml-spuiten 4 ml op uit elke injectieflacon.** • **Trek met een derde 10 ml-spuit de resterende 2 ml op uit elke injectieflacon.** • **Rond de reconstitutie af door aan alle drie 10 ml-spuiten 6 ml van een steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie toe te voegen en meng voorzichtig.**
Verdunningsinstructies gebruik makend van een 200 eenheden injectieflacon	• Reconstitueer een injectieflacon met 200 eenheden BOTOX met 6 ml van een steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie en meng de injectieflacon voorzichtig. • Trek met drie 10 ml-spuiten telkens 2 ml op uit de injectieflacon. • Rond de reconstitutie af door aan elke 10 ml-spuit 8 ml steriele niet-geconserveerde 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie toe te voegen en meng voorzichtig.

Het resultaat bestaat uit drie 10 ml-spuiten met in totaal 200 eenheden gereconstitueerde BOTOX. Gebruik onmiddellijk na reconstitutie in de spuit. Gooi niet-gebruikte natriumchloride oplossing weg.

Als verschillende injectieflacongrootten van BOTOX worden gebruikt bij dezelfde injectieprocedure, moet erop gelet worden dat de juiste hoeveelheid verdunningsmiddel wordt gebruikt bij het reconstitueren van een bepaald aantal eenheden per 0,1 ml. De hoeveelheid verdunningsmiddel verschilt voor BOTOX 50 Allerganeenheden, BOTOX 100 Allerganeenheden en BOTOX 200 Allerganeenheden. Elke spuit moet dienovereenkomstig worden voorzien van een etiket.

BOTOX wordt gedenatureerd door vorming van luchtbelletjes of hevig schudden. Daarom moet het verdunningsmiddel voorzichtig in de injectieflacon worden geïnjecteerd. Als het vacuüm het verdunningsmiddel niet in de injectieflacon zuigt, moet de injectieflacon worden weggegooid. Gereconstitueerde BOTOX is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing die geen partikels bevat. De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan gebruik visueel worden geïnspecteerd op helderheid en afwezigheid van partikels. Na reconstitutie in de injectieflacon kan BOTOX tot 24 uur in een koelkast (2–8°C) worden bewaard voorafgaand aan gebruik. Als BOTOX voor detrusorinjectie verder verdund wordt in een spuit, moet deze direct worden gebruikt. Dit product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik en eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Voor een veilige vernietiging dienen alle ongebruikte injectieflacons gereconstitueerd te worden met een klein beetje water en daarna geautoclaveerd te worden. Alle gebruikte injectieflacons, spuiten of afvalmateriaal dienen geautoclaveerd te worden, of het overgebleven BOTOX dient gedurende 5 minuten geïnactiveerd te worden met een verdunde hypochloriet oplossing (0,5%).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie S.A.
Av. Einstein 14
1300 Wavre
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE: BE215126

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 2000.
Datum van laatste verlenging: 15 oktober 2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2024

Goedkeuringsdatum: 03/2026