abbvie

BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BOTOX® 50 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
BOTOX® 100 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
BOTOX® 200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Botulinum-Toxin* Typ A zur Injektion (Ph. Eur.), 50 Allergan-Einheiten/Durchstechflasche.
Botulinum-Toxin* Typ A zur Injektion (Ph. Eur.), 100 Allergan-Einheiten/Durchstechflasche.
Botulinum-Toxin* Typ A zur Injektion (Ph. Eur.), 200 Allergan-Einheiten/Durchstechflasche.
* aus *Clostridium botulinum*

Botulinum-Toxin-Einheiten sind nicht von einem Präparat auf andere übertragbar.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißes Pulver.
Das BOTOX-Arzneimittel erscheint als ein feiner weißer Niederschlag, der auf dem Boden der Durchstechflasche schwer zu sehen sein kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BOTOX ist indiziert zur Behandlung von:

Neurologische Erkrankungen:

BOTOX ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von:

- **Fokaler Spastizität** des Fußgelenkes und des Fußes bei gehfähigen **Patienten mit infantiler Zerebralparese,** die zwei Jahre oder älter sind, in Kombination mit einer Rehabilitationstherapie.
- **Fokaler Spastizität** des Handgelenkes und der Hand **bei erwachsenen Schlaganfallpatienten.**
- **Fokaler Spastizität** des Fußgelenkes und des Fußes **bei erwachsenen Schlaganfallpatienten** (siehe Abschnitt 4.4).
- **Blepharospasmus, hemifazialem Spasmus** und koexistierenden fokalen Dystonien.
- **Zervikaler Dystonie** (Torticollis spasmodicus).

- Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer **chronischen Migräne** erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Blasenfunktionsstörungen:

- **Idiopathische überaktive Blase** mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie bei erwachsenen Patienten, die auf Anticholinergika nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- Harninkontinenz bei Erwachsenen mit **neurogener Detrusorhyperaktivität** bei neurogener Blase infolge einer stabilen subzervikalen Rückenmarksverletzung oder Multipler Sklerose.

Erkrankungen der Haut und mit der Haut verbundene Erkrankungen:

- Starke, fortbestehende primäre **Hyperhidrosis axillaris,** die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Botulinum-Toxin-Einheiten sind nicht von einem Präparat auf andere übertragbar. Die in Allergan-Einheiten empfohlenen Dosierungen unterscheiden sich von denen anderer Botulinum-Toxin-Präparate.

Die Diagnose der chronischen Migräne und die Verabreichung von BOTOX sollte ausschließlich durch bzw. unter der Aufsicht von Neurologen erfolgen, die sich auf die Behandlung von chronischer Migräne spezialisiert haben.

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung bei der Anwendung für ältere Patienten erforderlich. Initial sollte mit der niedrigsten empfohlenen Wirkdosis für die jeweilige Indikation begonnen werden. Für Wiederholungsinjektionen wird die niedrigste Wirkdosis und Einhaltung des größtmöglichen klinisch vertretbaren Zeitraums zwischen den Injektionen empfohlen. Ältere Patienten mit umfangreicher medizinischer Vorgeschichte und Begleitmedikation sollten mit Vorsicht behandelt werden. Es liegen begrenzte klinische Daten bei Patienten vor, die älter als 65 Jahre sind und wegen Spastizität der oberen und unteren Extremitäten nach einem Schlaganfall mit BOTOX behandelt wurden. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BOTOX in anderen Anwendungsgebieten als denen, die für Kinder und Jugendliche im Abschnitt 4.1 beschrieben werden, ist nicht erwiesen. Für andere Anwendungsgebiete als pädiatrische fokale Spastizität in Zusammenhang mit Zerebralparese können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Derzeit verfügbare Daten sind für die jeweiligen Anwendungsgebiete in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1 beschrieben, wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

BOTOX sollte ausschließlich durch in der Beurteilung und Behandlung von pädiatrischer fokaler Spastizität erfahrenen Ärzten und im Rahmen eines strukturierten Rehabilitationsprogramms angewendet werden.

Blepharospasmus/ hemifazialer Spasmus	12 Jahre (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8)
Zervikale Dystonie	12 Jahre (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8)
Fokale Spastizität bei pädiatrischen Patienten	2 Jahre (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8)
Primäre Hyperhidrosis axillaris	12 Jahre (begrenzte Erfahrungen bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren, siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1)

Folgender wichtiger Hinweis ist zu beachten:
Wenn verschiedene Größen von BOTOX Durchstechflaschen während einer Behandlungssitzung angewendet werden, muss darauf geachtet werden, die korrekte Menge an Lösungsmittel zur Auflösung einer bestimmten Anzahl von Einheiten pro 0,1 ml zu verwenden. Die zuzugebende Menge Lösungsmittel ist für BOTOX 50 Allergan-Einheiten, BOTOX 100 Allergan-Einheiten und BOTOX 200 Allergan-Einheiten verschieden und jede Spritze ist entsprechend zu kennzeichnen.

BOTOX darf nur mit einer sterilen unkonservierten isotonischen Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) rekonstituiert werden. Eine vorgeschriebene Menge Lösungsmittel (siehe Verdünnungstabelle auf Seite 2) wird mit einer Spritze aufgezogen.

Dieses Arzneimittel ist nur für den Einmal-Gebrauch bestimmt und nicht verwendete Reste der Injektionslösung müssen verworfen werden.

Hinweise zur Handhabung und Entsorgung der Durchstechflaschen siehe Abschnitt 6.6.

Überaktive Blase:
Es wird empfohlen, zur leichteren Rekonstitution eine Durchstechflasche mit 100 Einheiten oder zwei Durchstechflaschen mit 50 Einheiten zu verwenden.

Verdünnungsanleitung für zwei Durchstechflaschen mit 50 Einheiten

- Rekonstituieren Sie zwei Durchstechflaschen mit 50 Einheiten BOTOX mit je 5 ml steriler unkonservierter isotonischer Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) und mischen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vorsichtig
- Ziehen Sie 5 ml aus jeder Durchstechflasche in eine einzige 10 ml Spritze auf.

Sie haben nun eine 10 ml Spritze, die insgesamt 100 Einheiten rekonstituiertes BOTOX enthält. Die Verwendung muss direkt im Anschluss an die Rekonstitution in der Spritze erfolgen. Ungenutzte Kochsalzlösung muss verworfen werden.

Verdünnungsanleitung für eine Durchstechflasche mit 100 Einheiten:

- Rekonstituieren Sie eine Durchstechflasche mit 100 Einheiten BOTOX mit 10 ml steriler unkonservierter isotonischer Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) und mischen Sie diese vorsichtig
- Ziehen Sie 10 ml aus der Durchstechflasche in eine einzige 10 ml Spritze auf.

Sie haben nun eine 10 ml Spritze, die insgesamt 100 Einheiten rekonstituiertes BOTOX enthält. Die Verwendung muss direkt im Anschluss an die Rekonstitution in

Januar 2024 LAB-07238

der Spritze erfolgen. Ungenutzte Kochsalzlösung muss verworfen werden.

Verdünnungsanleitung für eine Durchstechflasche mit 200 Einheiten:

- Rekonstituieren Sie eine Durchstechflasche mit 200 Einheiten BOTOX mit 8 ml steriler unkonservierter isotonischer Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) und mischen Sie diese vorsichtig
- Ziehen Sie 4 ml aus der Durchstechflasche in eine einzige 10 ml Spritze auf
- Beenden Sie die Rekonstitution, indem Sie 6 ml der sterilen unkonservierten isotonischen Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) in die 10 ml Spritze aufziehen und deren Inhalt vorsichtig mischen.

Sie haben nun eine 10 ml Spritze, die insgesamt 100 Einheiten rekonstituiertes BOTOX enthält. Die Verwendung muss direkt im Anschluss an die Rekonstitution in der Spritze erfolgen. Ungenutzte Kochsalzlösung muss verworfen werden.

Dieses Arzneimittel ist nur für den Einmal-Gebrauch bestimmt und nicht verwendete Reste der Injektionslösung müssen verworfen werden.

Harninkontinenz infolge neurogener Detrusorhyperaktivität:

Es wird empfohlen, zur leichteren Rekonstitution eine Durchstechflasche mit 200 Einheiten oder zwei Durchstechflaschen mit 100 Einheiten zu verwenden.

Verdünnungsanleitung für vier Durchstechflaschen mit 50 Einheiten

- Rekonstituieren Sie vier Durchstechflaschen à 50 Einheiten BOTOX mit je 3 ml steriler unkonservierter isotonischer Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) und mischen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vorsichtig
- Ziehen Sie 3 ml aus der ersten Durchstechflasche und 1 ml aus der zweiten Durchstechflasche in eine 10 ml Spritze auf
- Ziehen Sie 3 ml aus der dritten Durchstechflasche und 1 ml aus der vierten Durchstechflasche in eine zweite 10 ml Spritze auf
- Ziehen Sie die verbleibenden 2 ml aus der zweiten und der vierten Durchstechflasche in eine dritte 10 ml Spritze auf
- Beenden Sie die Rekonstitution, indem Sie 6 ml der sterilen unkonservierten isotonischen Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) in jede der drei 10 ml Spritzen aufziehen und deren Inhalt vorsichtig mischen.

Sie haben nun drei 10 ml Spritzen mit insgesamt 200 Einheiten rekonstituiertem BOTOX. Die Verwendung muss direkt im Anschluss an die Rekonstitution in der Spritze erfolgen. Ungenutzte Kochsalzlösung muss verworfen werden.

Verdünnungsanleitung für zwei Durchstechflaschen mit 100 Einheiten:

- Rekonstituieren Sie zwei Durchstechflaschen à 100 Einheiten BOTOX mit je 6 ml steriler unkonservierter isotonischer Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) und mischen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vorsichtig

Verdünnungstabelle für Durchstechflaschen mit BOTOX 50, 100 und 200 Allergan-Einheiten für alle Indikationen mit Ausnahme der Blasenfunktionsstörungen:

	Durchstechflasche mit 50 Einheiten	Durchstechflasche mit 100 Einheiten	Durchstechflasche mit 200 Einheiten
Erhaltene Dosis (in Einheiten pro 0,1 ml)	Zugegebene Menge Lösungsmittel (sterile unkonservierte isotonische Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) in eine Durchstechflasche mit 50 Einheiten	Zugegebene Menge Lösungsmittel (sterile unkonservierte isotonische Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) in eine Durchstechflasche mit 100 Einheiten	Zugegebene Menge Lösungsmittel (sterile unkonservierte isotonische Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) in eine Durchstechflasche mit 200 Einheiten
20 Einheiten	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 Einheiten	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 Einheiten	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 Einheiten	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 Einheiten	4 ml	8 ml	nicht zutreffend

- Ziehen Sie je 4 ml aus jeder der Durchstechflaschen in zwei 10 ml Spritzen auf
- Ziehen Sie die jeweils verbleibenden 2 ml aus den beiden Durchstechflaschen in eine dritte 10 ml Spritze auf
- Beenden Sie die Rekonstitution, indem Sie 6 ml der sterilen unkonservierten isotonischen Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) in jede der drei 10 ml Spritzen aufziehen und deren Inhalt vorsichtig mischen.

Sie haben nun drei 10 ml Spritzen mit insgesamt 200 Einheiten rekonstituiertem BOTOX. Die Verwendung muss direkt im Anschluss an die Rekonstitution in der Spritze erfolgen. Ungenutzte Kochsalzlösung muss verworfen werden.

Verdünnungsanleitung für eine Durchstechflasche mit 200 Einheiten:

- Rekonstituieren Sie eine Durchstechflasche mit 200 Einheiten BOTOX mit 6 ml steriler unkonservierter isotonischer Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) und mischen Sie den Inhalt der Durchstechflasche vorsichtig
- Ziehen Sie je 2 ml aus der Durchstechflasche in drei 10 ml Spritzen auf
- Beenden Sie die Rekonstitution, indem Sie 8 ml der sterilen unkonservierten isotonischen Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) in jede der 10 ml Spritzen aufziehen und deren Inhalt vorsichtig mischen.

Sie haben nun drei 10 ml Spritzen mit insgesamt 200 Einheiten rekonstituiertem BOTOX. Die Verwendung muss direkt im Anschluss an die Rekonstitution in der Spritze erfolgen. Ungenutzte Kochsalzlösung muss verworfen werden.

Art der Anwendung

Bitte beachten Sie die auf die jeweilige Indikation bezogene unten stehende spezifische Anleitung.
BOTOX darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und Fachkenntnis in der Behandlung und der Anwendung der erforderlichen Ausstattung angewendet werden.

Eine allgemeingültige optimale Dosis und eine Anzahl an Injektionsstellen im jeweiligen Muskel wurden nicht für alle Anwendungsgebiete festgelegt. In diesen Fällen ist deshalb die Behandlung eines Patienten vom behandelnden Arzt individuell zu gestalten. Die Festlegung einer optimalen Dosis sollte durch eine Dosistitration erfolgen, die empfohlene Höchstdosis darf jedoch nicht überschritten werden.

NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN:

Fokale Spastizität der unteren Extremitäten bei pädiatrischen Patienten

Empfohlene Nadel:
Sterile Nadel geeigneter Größe. Die Nadellänge sollte entsprechend der Muskellage und -tiefe bestimmt werden.

Applikationshinweise:
Die Lokalisierung der beteiligten Muskeln mittels Techniken wie einer Nadel-EMG-Ableitung, Nervenstimulation oder Sonografie wird empfohlen. Vor der Injektion kann entsprechend lokalen Praktiken eine Lokalanästhesie oder eine Lokalanästhesie in Kombination mit leichter bzw. moderater Sedierung erfolgen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von BOTOX bei der Behandlung von pädiatrischer Spastizität wurde unter Allgemeinanästhesie bzw. tiefer Sedierung/Analgesie nicht untersucht.
Das folgende Diagramm zeigt die Injektionsstellen für pädiatrische Spastizität der unteren Extremitäten:

Siehe Abbildung 1 auf Seite 3

Empfohlene Dosis:
Die empfohlene Dosis zur Behandlung von pädiatrischer Spastizität der unteren Extremitäten beträgt 4 Einheiten/kg bis 8 Einheiten/kg Körpergewicht, aufgeteilt zwischen den betroffenen Muskeln.

Dosierung von BOTOX nach Muskel bei pädiatrischer Spastizität der unteren Extremitäten:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Maximale Gesamtdosis:
Die Gesamtdosis von BOTOX, die pro Behandlungssitzung in eine untere Extremität verabreicht wird, sollte 8 Einheiten/kg Körpergewicht oder 300 Einheiten nicht überschreiten, je nachdem, welcher Wert niedriger ist. Wenn es vom behandelnden Arzt

Abbildung 1

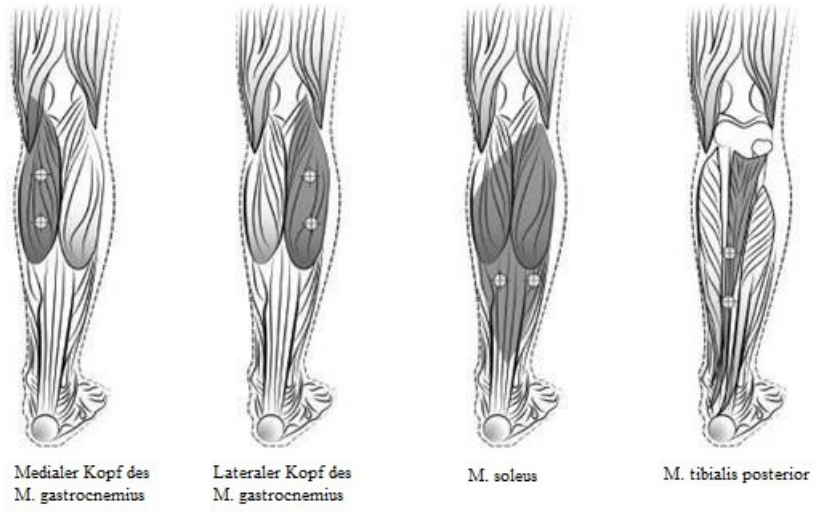


Tabelle 1

Injizierte Muskeln	BOTOX 4 Einheiten/kg* (maximale Einheiten je Muskel)	BOTOX 8 Einheiten/kg** (maximale Einheiten je Muskel)	Anzahl an Injektions-stellen
Obligatorische Fußgelenksmuskeln M. gastrocnemius medialer Kopf	1 Einheit/kg (37,5 Einheiten)	2 Einheiten/kg (75 Einheiten)	2
M. gastrocnemius lateraler Kopf	1 Einheit/kg (37,5 Einheiten)	2 Einheiten/kg (75 Einheiten)	2
M. soleus	1 Einheit/kg (37,5 Einheiten)	2 Einheiten/kg (75 Einheiten)	2
M. tibialis posterior	1 Einheit/kg (37,5 Einheiten)	2 Einheiten/kg (75 Einheiten)	2

* überstieg nicht eine Gesamtdosis von 150 Einheiten
** überstieg nicht eine Gesamtdosis von 300 Einheiten

als angemessen erachtet wird, sollte der Patient für eine erneute Injektion in Betracht gezogen werden, wenn die therapeutische Wirkung der vorherigen Injektion abgeklungen ist, jedoch nicht früher als 12 Wochen nach der letzten Injektion. Wenn beide unteren Extremitäten behandelt werden, sollte die Gesamtdosis den niedrigeren Wert von 10 Einheiten/kg Körpergewicht oder 340 Einheiten in einem 12-Wochen-Intervall nicht überschreiten.

Zusätzliche Informationen:
Die Behandlung mit BOTOX ist nicht als Ersatz für die üblichen Standard-Rehabilitationsmaßnahmen gedacht. Eine klinische Besserung tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Injektion ein. Wiederholungsbehandlungen sollten erst gegeben werden, wenn die therapeutische Wirkung der vorangegangenen Injektionen abgeklungen ist, jedoch nicht häufiger als alle drei Monate.

Fokale Spastizität der oberen Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall bei Erwachsenen

Empfohlene Nadel:
Sterile 25, 27 oder 30 G Nadel. Die Länge der Nadel sollte entsprechend der Lage und Tiefe des Muskels gewählt werden.

Applikationshinweise:
Die Lokalisierung der beteiligten Muskeln mittels EMG-Ableitung bzw. Nervenstimulation oder Sonografietechniken kann hilfreich sein. Durch Anwendung von BOTOX an mehreren Injektionsstellen wird ein gleichmäßigerer Kontakt mit den Innervationsbereichen der Muskeln erzielt, was bei großen Muskeln besonders nützlich ist.

Das folgende Diagramm zeigt die Injektionsstellen für Spastizität der oberen Extremitäten bei Erwachsenen.

Siehe Abbildung 2 auf Seite 4

Empfohlene Dosis:
Die empfohlene Dosis für die Behandlung der Spastizität der oberen Extremitäten bei Erwachsenen beträgt bis zu 240 Einheiten, aufgeteilt auf die betroffenen Muskeln, wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Die maximale Dosis bei einer Behandlung beträgt 240 Einheiten.

Die genaue Dosis und die Anzahl der verwendeten Injektionsstellen sollte auf den einzelnen Patienten je nach Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastizität, Vorliegen lokaler Muskelschwäche und individuellem Ansprechen auf die Vorbehandlung abgestimmt werden.

Muskel	Empfohlene Dosis; Anzahl Injektions-stellen
Unterarm	
M. pronator quadratus	10–50 Einheiten; 1 Injektionsstelle
Handgelenk	
M. flexor carpi radialis	15–60 Einheiten; 1–2 Injektionsstellen
M. flexor carpi ulnaris	10–50 Einheiten; 1–2 Injektionsstellen
Finger/Hand	
M. flexor digitorum profundus	15–50 Einheiten; 1–2 Injektionsstellen
M. flexor digitorum sublimis/ superficialis	15–50 Einheiten; 1–2 Injektionsstellen
M. lumbricales*	5–10 Einheiten; 1 Injektionsstelle
M. interossei*	5–10 Einheiten; 1 Injektionsstelle
Daumen	
M. adductor pollicis	20 Einheiten; 1–2 Injektionsstellen
M. flexor pollicis longus	20 Einheiten; 1–2 Injektionsstellen
M. flexor pollicis brevis	5–25 Einheiten; 1 Injektionsstelle
M. opponens pollicis	5–25 Einheiten; 1 Injektionsstelle

* Bei Injektion in die M. lumbricales und/oder interossei beträgt die empfohlene maximale Dosis 50 Einheiten pro Hand.

Zusätzliche Informationen:
In kontrollierten klinischen Studien wurden die Patienten über einen Zeitraum von 12 Wochen nach der Behandlung beobachtet. Eine Besserung des Muskeltonus trat innerhalb der ersten zwei Wochen ein, wobei sich die maximale Wirksamkeit im Allgemeinen innerhalb von vier bis sechs Wochen zeigte. In einer Open-Label-Folgestudie erhielten die meisten Patienten in Abständen von 12 bis 16 Wochen Wiederholungsinjektionen, sobald die Wirkung auf den Muskeltonus nachließ. Diese Patienten erhielten über einen Zeitraum von 54 Wochen bis zu vier Injektionen mit einer maximalen kumulativen Dosis von 960 Einheiten. Sollte der behandelnde Arzt dies für angemessen halten, können Wiederholungsinjektionen verabreicht werden, wenn die Wirkung der vorherigen Injektion nachgelassen hat; dies sollte allerdings nicht früher als 12 Wochen nach der vorherigen Injektion erfolgen. Das Ausmaß und Muster der Muskelspastizität zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion kann eine Änderung der BOTOX-Dosis und der zu behandelnden Muskeln notwendig machen. Die niedrigste wirksame Dosis sollte verwendet werden.

Fokale Spastizität der unteren Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall bei Erwachsenen

Empfohlene Nadel:
Sterile 25, 27 oder 30 G Nadel. Die Länge der Nadel sollte entsprechend der Lage und Tiefe des Muskels gewählt werden.

Applikationshinweise:
Die Lokalisierung der beteiligten Muskeln mittels einer EMG-Ableitung bzw. Nervenstimulation kann hilfreich sein. Durch An-

wendung von BOTOX an mehreren Injektionsstellen wird ein gleichmäßigerer Kontakt mit den Innervationsbereichen der Muskeln erzielt, was bei großen Muskeln besonders nützlich ist.

Abbildung 3 zeigt die Injektionsstellen für Spastizität der unteren Extremitäten bei Erwachsenen.

Empfohlene Dosis:
Die empfohlene Dosis für die Behandlung der das Fußgelenk und den Fuß betreffenden Spastizität der unteren Extremitäten bei Erwachsenen beträgt 300 bis 400 Einheiten, aufgeteilt auf bis zu 6 Muskeln, wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Die maximale empfohlene Dosis bei einer Behandlung beträgt 400 Einheiten.

Dosierung von BOTOX nach Muskel bei Spastizität der unteren Extremitäten bei Erwachsenen:

Muskel	**Empfohlene Dosis Gesamtdosis; Anzahl Injektionsstellen**
M. gastrocnemius	
Medialer Kopf	75 Einheiten; 3 Injektionsstellen
Lateraler Kopf	75 Einheiten; 3 Injektionsstellen
M. soleus	75 Einheiten; 3 Injektionsstellen
M. tibialis posterior	75 Einheiten; 3 Injektionsstellen
M. flexor hallucis longus	50 Einheiten; 2 Injektionsstellen
M. flexor digitorum longus	50 Einheiten; 2 Injektionsstellen
M. flexor digitorum brevis	25 Einheiten; 1 Injektionsstelle

Zusätzliche Informationen:
Es liegt im Ermessen des behandelnden Arztes, beim Patienten eine erneute Injektion in Betracht zu ziehen, wenn die klinische Wirkung der vorherigen Injektion nachlässt; dies sollte allerdings nicht früher als 12 Wochen nach der vorherigen Injektion erfolgen.

Blepharospasmus/hemifazialer Spasmus

Empfohlene Nadel:
Sterile 27–30 G/0,40–0,30 mm Nadel.

Applikationshinweise:
Eine EMG-Ableitung ist nicht erforderlich.

Empfohlene Dosis:
Die empfohlene Initialdosis beträgt 1,25–2,5 Einheiten. Die Injektionen erfolgen in den medialen und lateralen M. orbicularis oculi des Oberlids und den lateralen M. orbicularis oculi des Unterlids. Weitere Injektionen in die Augenbrauengegend, in den lateralen M. orbicularis und in die obere Gesichtshälfte können erfolgen, wenn dort befindliche Spasmen das Sehvermögen stören.

Maximale Gesamtdosis:
Initial dürfen nicht mehr als 25 Einheiten pro Auge appliziert werden. Bei der Behandlung des Blepharospasmus darf bei Folgeinjektionen eine Gesamtdosis von 100 Einheiten alle 12 Wochen nicht überschritten werden.

Abbildung 2

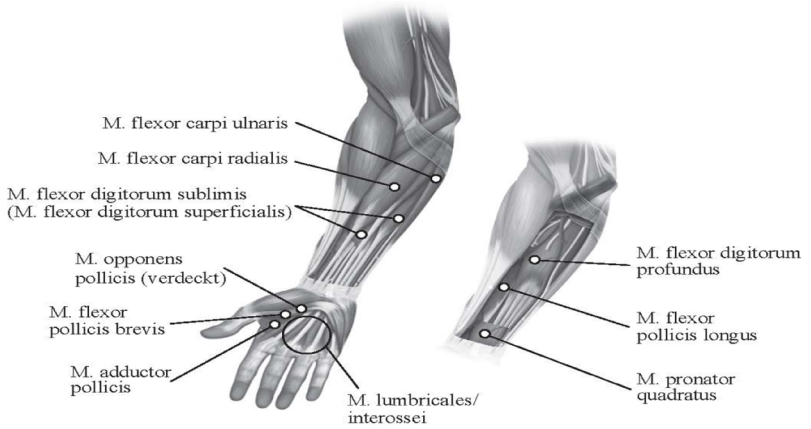
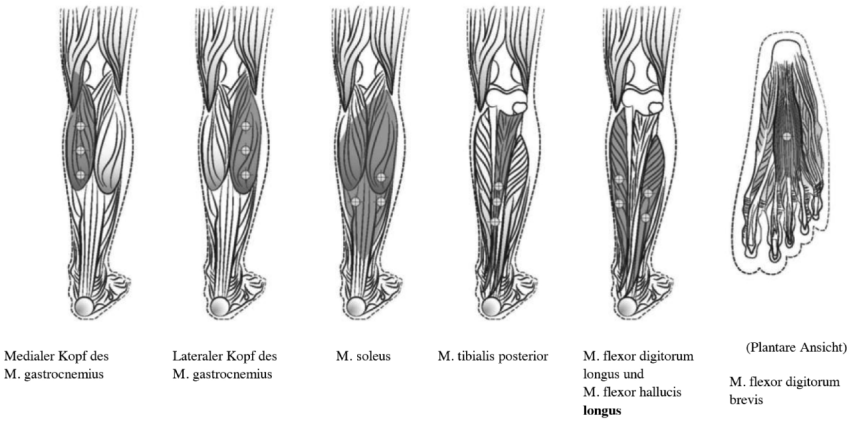
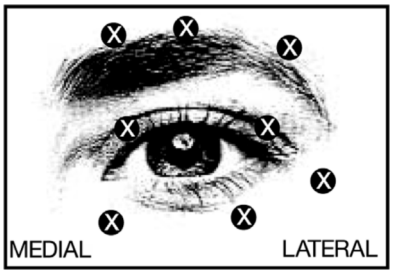
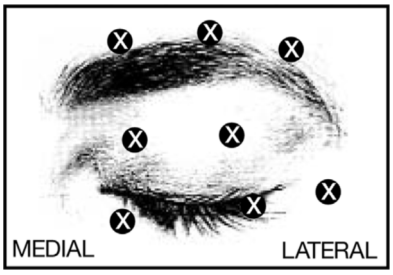


Abbildung 3



Zusätzliche Informationen:
Injektionen in die Nähe des M. levator palpebrae sup. sollten vermieden werden, um so das Auftreten einer Ptosis gering zu halten. Aufgrund der Diffusion der Botulinum-Toxin Typ A Lösung in den M. obliquus inf. kann sich eine Diplopie manifestieren. Diese unerwünschte Wirkung kann gering gehalten werden, wenn auf die mediale Injektion am unteren Augenlid verzichtet wird. In den nachfolgenden Abbildungen sind die möglichen Injektionsstellen dargestellt:





Im Allgemeinen stellt sich der erste Effekt der Injektion nach etwa drei Tagen ein und erreicht sein Maximum ein bis zwei Wochen nach der Behandlung. Die Wirkung hält ungefähr drei Monate an. Bei Bedarf kann die Behandlung anschließend wiederholt werden. Bei Wiederholungsbehandlungen kann die Dosis bis auf das Doppelte erhöht werden, wenn die Reaktion auf die Initialbehandlung als ungenügend betrachtet wird. Es scheint jedoch, dass eine Applikation von mehr als 5 Einheiten pro Injektionsstelle keinen zusätzlichen Nutzen hat. Eine Behandlung öfter als alle drei Monate erbringt normalerweise keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt.
Patienten mit hemifazialem Spasmus oder Störungen des VII. Hirnnervs sind wie auf unilateralen Blepharospasmus zu behandeln, wobei in die übrigen betroffenen Fazialmuskeln (z. B. M. zygomaticus major, M. orbicularis oris) BOTOX entsprechend dem Grad des Spasmus injiziert wird.

Zervikale Dystonie

Empfohlene Nadel:
Geeignete Nadel (normalerweise 25–30 G/0,50–0,30 mm).

Applikationshinweise:
In klinischen Studien wurde BOTOX zur Behandlung der zervikalen Dystonie üblicherweise in den M. sternocleidomastoideus, M. levator scapulae, M. scalenus, M. splenius capitis, M. semispinalis, M. longissimus und/oder M. trapezius injiziert. Diese Liste ist nicht vollständig, da alle Muskeln, die für die Kontrolle der Kopfhaltung verantwort-

lich sind, beteiligt sein können und deshalb eventuell behandelt werden müssen.

Muskelmasse und Hypertrophie- oder Atrophiegrad müssen im Hinblick auf die Dosierung berücksichtigt werden. Das Muster der Muskelaktivierung kann sich bei der zervikalen Dystonie spontan ändern ohne Veränderung des klinischen Erscheinungsbildes der Dystonie.

Treten bei der Isolation der einzelnen Muskeln Schwierigkeiten auf, sollten die Injektionen mit elektromyographischer Unterstützung durchgeführt werden.

Empfohlene Dosis:
Bei der Ersttherapie sind nicht mehr als 200 Einheiten insgesamt zu injizieren. Bei Folgeinjektionen können je nach Initialwirkung Änderungen vorgenommen werden.

In initialen kontrollierten Studien zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit bei zervikaler Dystonie wurden Dosen von 140 – 280 Einheiten pro Behandlung eingesetzt. In aktuelleren Untersuchungen wurde eine Dosierung von 95 – 360 Einheiten (mit einer ungefähren mittleren Dosis von 240 Einheiten) gewählt. Wie bei jeder anderen Behandlung mit Arzneimitteln, sollten bislang unbehandelte Patienten als Initialdosis die niedrigste Wirkdosis erhalten. Pro Injektionsstelle dürfen nicht mehr als 50 Einheiten appliziert werden. In den M. sternocleidomastoideus dürfen nicht mehr als 100 Einheiten verabreicht werden. Um das Auftreten von Dysphagie zu minimieren, ist der M. sternocleidomastoideus nicht bilateral zu injizieren.

Maximale Gesamtdosis:
Eine Gesamtdosis von 300 Einheiten pro Behandlung darf nicht überschritten werden. Die optimale Anzahl der Injektionsstellen hängt von der Größe des Muskels ab. Behandlungsintervalle von weniger als 10 Wochen werden nicht empfohlen.

Zusätzliche Informationen:
Eine klinische Besserung tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Injektion ein. Der maximale klinische Nutzen tritt im Allgemeinen sechs Wochen nach der Injektion ein. In klinischen Studien wurden bezüglich der Dauer des therapeutischen Effekts beträchtliche Schwankungen (2 bis 33 Wochen) beobachtet. Im Durchschnitt hielt die Wirkung ungefähr 12 Wochen an.

Chronische Migräne

Empfohlene Nadel:
Sterile 30-G-, 12,7 mm (0,5 Zoll)-Nadel.

Applikationshinweise:
Die Injektionen sollten entsprechend der folgenden Tabelle auf 7 spezifische Kopf-/Nackenmuskelbereiche verteilt werden. Bei Patienten mit extrem dicken Nackenmuskeln ist in der Nackenregion möglicherweise eine 25,4 mm (1 Zoll)-Nadel erforderlich. Außer beim Musculus procerus, bei dem nur in eine Stelle (Mittellinie) injiziert werden sollte, sollten die Injektionen bei allen anderen Muskeln beidseitig erfolgen, wobei eine Hälfte der Injektionen auf der linken Seite und die andere Hälfte auf der rechten Seite von Kopf und Nacken verabreicht werden sollte. Wenn es einen oder mehrere vorherrschende

Abbildung 4

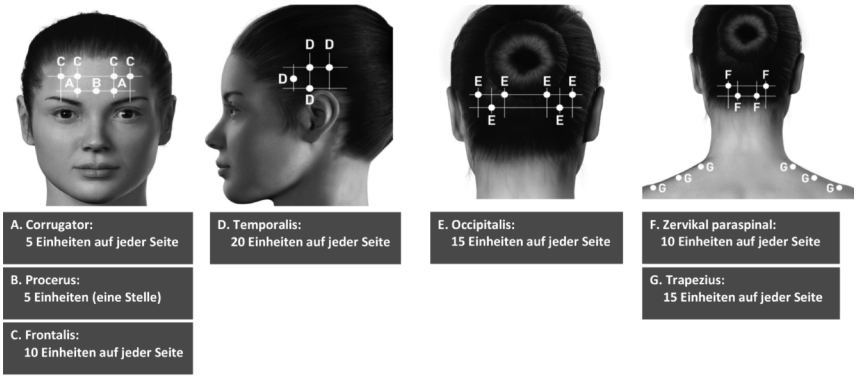
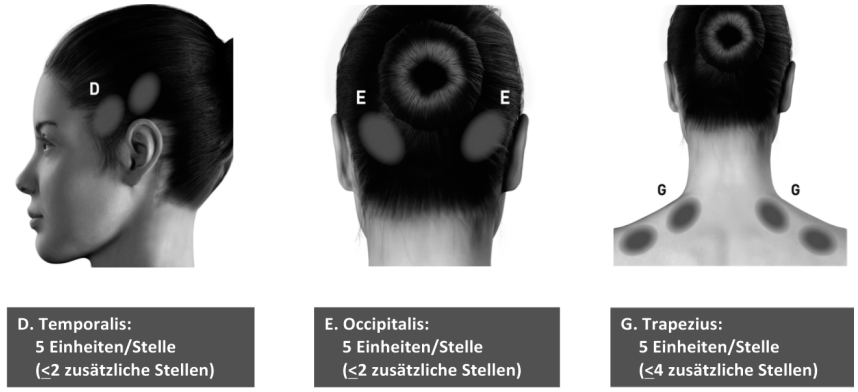


Abbildung 5



Schmerzpunkte gibt, können zusätzliche Injektionen auf einer oder beiden Seiten in bis zu drei spezifische Muskelgruppen (occipitalis, temporalis und trapezius) bis zur maximalen Dosis pro Muskel – wie in der Tabelle unten angegeben – verabreicht werden.

In Abbildung 4 sind die Injektionsstellen angegeben.

In Abbildung 5 sind die Muskelgruppen für optional zusätzliche Injektionsstellen dargestellt.

Empfohlene Dosis:
155 bis 195 Einheiten intramuskulär (i. m.) als 0,1-ml-Injektionen (5 Einheiten) in 31 bis zu 39 Stellen.

BOTOX-Dosierung nach Muskeln bei chronischer Migräne:

	Empfohlene Dosis
Muskeln Kopf-/ Nackenbereich	**Gesamtdosis (Anzahl Injektionsstellen*)**
Corrugator**	10 Einheiten (2 Stellen)
Procerus	5 Einheiten (1 Stelle)
Frontalis**	20 Einheiten (4 Stellen)
Temporalis**	40 Einheiten (8 Stellen) bis zu 50 Einheiten (bis zu 10 Stellen)
Occipitalis**	30 Einheiten (6 Stellen) bis zu 40 Einheiten (bis zu 8 Stellen)
Zervikale paraspinale Muskelgruppe**	20 Einheiten (4 Stellen)
Trapezius**	30 Einheiten (6 Stellen) bis zu 50 Einheiten (bis zu 10 Stellen)
Gesamtdosierungsbereich:	**155 Einheiten bis 195 Einheiten 31 bis 39 Injektionsstellen**

* 1 intramuskuläre Injektionsstelle = 0,1 ml = 5 Einheiten BOTOX
** Beidseitig verabreichte Dosis

Zusätzliche Informationen:
Das empfohlene Intervall für Wiederholungsbehandlungen ist alle 12 Wochen.

BLASENFUNKTIONSSTÖRUNGEN:

Die Patienten dürfen zum Behandlungszeitpunkt nicht an einem Harnwegsinfekt leiden.

Prophylaktische Antibiotika sollten 1 – 3 Tage vor der Behandlung, am Behandlungstag sowie 1 – 3 Tage nach der Behandlung gegeben werden.

Es wird empfohlen, dass Patienten eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern mindestens drei Tage vor der Injektion unterbrechen. Patienten unter Antikoagulationstherapie müssen angemessen behandelt werden, um das Blutungsrisiko zu senken.

Für die Behandlung von Harninkontinenz sollte BOTOX von Ärzten angewendet werden, die Erfahrung in der Abklärung und der Behandlung von Blasenfunktionsstörungen (z. B. Urologen und Urogynäkologen) haben.

Überaktive Blase

Empfohlene Nadel:
Ein flexibles oder starres Zystoskop kann verwendet werden. Zur Entlüftung sollte vor Beginn der Injektionen die Injektionsnadel mit ungefähr 1 ml der rekonstituierten BOTOX-Injektionslösung (abhängig von der Nadellänge) befüllt werden.

Applikationshinweise:
Vor Beginn der Injektion kann in Übereinstimmung mit der örtlichen Behandlungspraxis eine intravesikale Instillation eines verdünnten Lokalanästhetikums mit oder ohne Sedierung verabreicht werden. Falls eine Instillation eines Lokalanästhetikums erfolgt, sollte die Blase vor den nächsten Schritten des Injektionsvorgangs entleert und mit steriler Kochsalzlösung gespült werden.

Rekonstitutiertes BOTOX (100 Einheiten/ 10 ml) wird mithilfe eines flexiblen oder starren Zystoskops unter Meidung des Trigonum vesicae und des Blasengrundes in den M. detrusor vesicae injiziert. Die Blase sollte mit ausreichend Kochsalzlösung gefüllt werden, um eine adäquate Visualisierung für die Injektionen zu gewährleisten. Eine Überdehnung muss jedoch vermieden werden.

Die Nadel sollte ca. 2 mm in den M. detrusor vesicae eingeführt werden. Es sollten 20 Injektionen à 0,5 ml (Gesamtvolumen 10 ml) jeweils im Abstand von ca. 1 cm vorgenommen werden (siehe Abbildung rechts). Für die letzte Injektion sollte ca. 1 ml sterile physiologische Kochsalzlösung injiziert werden, um die volle Dosis zu verabreichen. Nachdem die Injektionen verabreicht wurden, sollte die zur Blasenwandvisualisierung verwendete Kochsalzlösung nicht abgeleitet werden, damit die Patienten ihre Fähigkeit zur Blasenentleerung zeigen können, bevor sie die medizinische Versorgungseinrichtung verlassen. Der Patient sollte mindestens 30 Minuten im Anschluss an die Injektionen und bis eine spontane Entleerung erfolgt ist, beobachtet werden.

Siehe Abbildung

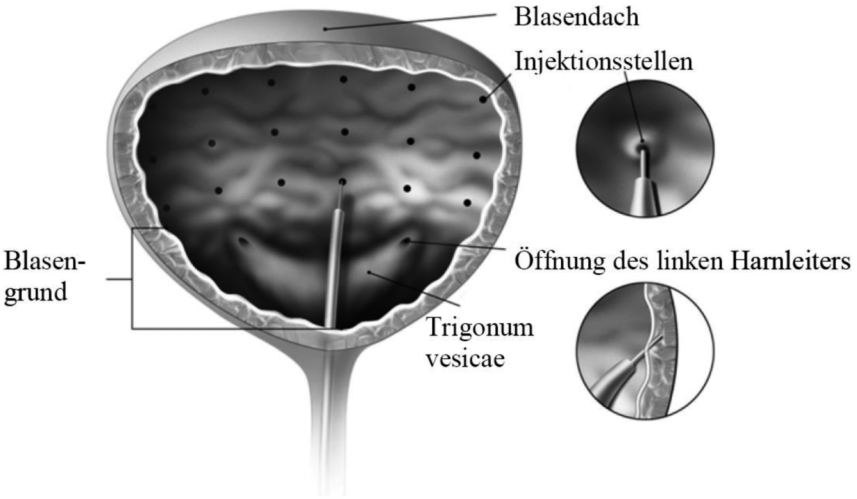
Empfohlene Dosis:
Die empfohlene Dosis beträgt 100 Einheiten BOTOX in Injektionen zu je 0,5 ml (5 Einheiten) an 20 Stellen des M. detrusor vesicae.

Zusätzliche Informationen:
Eine klinische Besserung tritt im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen ein. Eine erneute Injektionsbehandlung kann in Erwägung gezogen werden, wenn die klinische Wirkung der vorherigen Injektionen nachlässt (die mediane Wirkdauer in klinischen Phase-3-Studien betrug 166 Tage [ca. 24 Wochen] basierend auf dem Wunsch der Patienten um erneute Behandlung). Diese darf jedoch nicht vor Ablauf von 3 Monaten ab der vorhergehenden Blaseninjektion erfolgen.

Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität

Empfohlene Nadel:
Ein flexibles oder starres Zystoskop kann verwendet werden. Zur Entlüftung sollte vor Beginn der Injektionen die Injektionsnadel mit ungefähr 1 ml Injektionslösung (abhängig von der Nadellänge) befüllt werden.

Applikationshinweise:
Vor Beginn der Injektion kann in Übereinstimmung mit der örtlichen Behandlungspraxis entweder eine intravesikale Instillation eines verdünnten Anästhetikums (mit oder ohne Sedierung) oder eine Vollnarkose verabreicht werden. Falls eine Instillation eines Lokalanästhetikums erfolgt, sollte die



Blase vor den nächsten Schritten des Injektionsvorgangs entleert und mit steriler Kochsalzlösung gespült werden.

Rekonstitutiertes BOTOX (200 Einheiten/ 30 ml) wird mithilfe eines flexiblen oder starren Zystoskops unter Meidung des Trigonum vesicae und des Blasengrundes in den M. detrusor vesicae injiziert. Die Blase sollte mit ausreichend Kochsalzlösung gefüllt werden, um eine adäquate Visualisierung für die Injektionen zu gewährleisten. Eine Überdehnung muss jedoch vermieden werden.

Die Nadel sollte ca. 2 mm in den M. detrusor vesicae eingeführt werden. Es sollten 30 Injektionen à 1 ml (Gesamtvolumen 30 ml) jeweils im Abstand von ca. 1 cm vorgenommen werden (siehe Abbildung oben). Für die letzte Injektion sollte ca. 1 ml sterile physiologische Kochsalzlösung injiziert werden, um die volle Dosis zu verabreichen. Nachdem die Injektionen verabreicht wurden, sollte die zur Blasenwandvisualisierung verwendete Kochsalzlösung drainiert werden. Der Patient sollte mindestens 30 Minuten im Anschluss an die Injektionen beobachtet werden.

Empfohlene Dosis:
Die empfohlene Dosis beträgt 200 Einheiten BOTOX als Injektionen zu je 1 ml (ca. 6,7 Einheiten) an 30 Stellen des M. detrusor vesicae.

Zusätzliche Informationen:
Eine klinische Besserung tritt im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen ein. Eine erneute Injektionsbehandlung kann in Erwägung gezogen werden, wenn die klinische Wirkung der vorherigen Injektionen nachlässt (die mediane Wirkdauer in klinischen Phase-3-Studien betrug 256 – 295 Tage (ca. 36 – 42 Wochen) für BOTOX 200 Einheiten) basierend auf dem Wunsch der Patienten um erneute Behandlung. Diese darf jedoch nicht vor Ablauf von 3 Monaten ab der vorhergehenden Blaseninjektion erfolgen.

ERKRANKUNGEN DER HAUT UND MIT DER HAUT VERBUNDENE ERKRANKUNGEN:

Primäre Hyperhidrosis axillaris

Empfohlene Nadel:
Sterile 30 G Nadel.

Applikationshinweise:
Der hyperhidrotische Bereich kann anhand von Standardanfärbeverfahren, z. B. dem Minor Jod-Stärke Test, ermittelt werden.

Empfohlene Dosis:
Innerhalb des hyperhidrotischen Bereiches jeder Achselhöhle werden 50 Einheiten BOTOX, gleichmäßig verteilt an mehreren etwa 1 – 2 cm auseinanderliegenden Stellen, intradermal injiziert.

Maximale Gesamtdosis:
Andere Dosierungen als 50 Einheiten pro Achselhöhle können nicht empfohlen werden. Injektionen sollten nicht häufiger als alle 16 Wochen wiederholt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zusätzliche Informationen:
In der Regel tritt eine klinische Besserung innerhalb der ersten Woche nach der Injektion ein. BOTOX kann wiederholt injiziert werden, wenn die Wirkung einer vorherigen Injektion nachlässt und der behandelnde Arzt dies für erforderlich hält.

ALLE INDIKATIONEN:

Sollte nach durchgeführter Erstapplikation auch nach einem Monat kein therapeutischer Effekt eintreten, sind folgende Maßnahmen durchzuführen:

- Klinische Verifizierung der Toxinwirkung auf den injizierten Muskel; dies kann eine elektromyographische Untersuchung in einer hierfür spezialisierten Einrichtung beinhalten
- Analyse der Gründe für das Therapieversagen, z. B. schlechte Isolierung der Muskeln, die injiziert werden sollen, zu geringe Dosis, schlechte Injektionstechnik, fixe Kontraktur, zu schwacher Gegenmuskel, Bildung Toxin-neutralisierender Antikörper
- Überprüfung der Behandlung mit Botulinum-Toxin Typ A als angemessene Therapieform
- Sofern im Rahmen der Initialbehandlung keine unerwünschten Wirkungen aufgetreten sind, kann eine Wiederholungsbehandlung unter folgenden Voraussetzungen vorgenommen werden: 1.) Dosisanpassung unter Berücksichtigung der Analyse des vorausgegangenen Therapie-

versagens, 2.) EMG-Ableitung, 3.) Einhaltung eines 3-Monats-Intervalls zwischen der Initial- und der Wiederholungsbehandlung.

Beim Ausbleiben des therapeutischen Effektes oder beim Nachlassen der Wirkung bei Wiederholungsinjektionen sind alternative Behandlungsmethoden in Betracht zu ziehen.

Bei der Behandlung von erwachsenen Patienten, einschließlich der Behandlung mehrerer Indikationen, sollte die maximale kumulative Dosis in einem Zeitraum von 12 Wochen 400 Einheiten nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

BOTOX darf nicht angewendet werden
- bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Botulinum-Toxin Typ A oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Infektionen an den vorgesehenen Injektionsstellen.

BOTOX zur Behandlung von Blasenfunktionsstörungen ist außerdem kontraindiziert bei:
- Patienten, die zum Behandlungszeitpunkt an einem Harnwegsinfekt leiden
- Patienten mit akutem Harnverhalt zum Behandlungszeitpunkt, die nicht routinemäßig einen Katheter verwenden
- Patienten, die nicht willens und/oder fähig sind, falls notwendig nach der Behandlung einen Katheter zu verwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die empfohlenen Dosierungen und Häufigkeiten der Anwendung von BOTOX sind nicht zu überschreiten aufgrund des Risikos von Überdosierung, übersteigerter Muskelschwäche, der Ausbreitung des Toxins an entfernten Stellen und der Bildung neutralisierender Antikörper. Bislang unbehandelte Patienten sollten als Initialdosis die niedrigste Wirkdosis für die spezifische Indikation erhalten.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Verordnender Arzt und Patient sollten sich darüber bewusst sein, dass Nebenwirkungen auftreten können, selbst wenn vorherige Injektionen gut vertragen wurden. Deshalb sollte bei jeder Anwendung mit Vorsicht vorgegangen werden.

Nebenwirkungen, die mit der Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernte Stellen in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.8), gelegentlich tödlich verliefen und in einigen Fällen mit Dysphagie, Pneumonie und/oder ausgeprägten Schwächezuständen assoziiert waren, wurden berichtet. Die Symptome sind mit dem Wirkmechanismus von Botulinum-Toxin konsistent und wurden Stunden bis Wochen nach der Injektion berichtet. Das Risiko von Symptomen ist wahrscheinlich bei den Patienten am größten, die an Grund- und Begleiterkrankungen leiden, die sie anfälliger für diese Symptome machen (inklusive Kinder und Erwachsene, die wegen Spastizität behandelt werden) und die mit hohen Dosierungen behandelt werden.

Bei Patienten, die mit therapeutischen Dosen behandelt werden, kann auch eine übersteigerte Muskelschwäche auftreten.

Vor einer Behandlung mit BOTOX sollte für den individuellen Patienten das Risiko gegen den Nutzen sorgfältig abgewogen werden.

Über Dysphagie wurde auch nach Injektionen berichtet, die nicht in die zervikale Muskulatur erfolgten (siehe Abschnitt 4.4 „Zervikale Dystonie“).

BOTOX sollte nur mit äußerster Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung bei Patienten mit subklinisch oder klinisch nachgewiesener gestörter neuromuskulärer Reizleitung angewendet werden, wie z. B. bei Myasthenia gravis oder Lambert-Eaton-Syndrom, bei Patienten mit peripheren motorisch-neuropathischen Erkrankungen (z. B. amyotropher Lateralsklerose oder motorischer Neuropathie) und bei Patienten mit zugrundeliegenden neurologischen Erkrankungen. Diese Patienten haben u. U. eine erhöhte Sensibilität für Stoffe wie in BOTOX, selbst bei therapeutischen Dosen, was zu einer ausgeprägten Muskelschwäche, einem erhöhten Risiko für klinisch relevante systemische Wirkungen, einschließlich schwerer Dysphagie und respiratorischer Beeinträchtigung führen kann. Das Botulinum-Toxin-haltige Präparat darf bei diesen Patienten nur unter fachärztlicher Überwachung und nur dann angewendet werden, wenn davon auszugehen ist, dass der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt. Patienten mit einer Vorgeschichte von Dysphagie und Aspiration sollten mit äußerster Vorsicht behandelt werden.

Patienten und Pflegepersonal sollen darauf hingewiesen werden, sofort medizinische Hilfe anzufordern, wenn Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten.

Bislang bewegungsarme Patienten sollten darauf hingewiesen werden, körperliche Aktivitäten langsam und vorsichtig wieder zu beginnen.

Bevor der Arzt BOTOX anwendet, muss er sich mit der Anatomie des Patienten sowie jeden aufgrund chirurgischer Eingriffe entstandenen anatomischen Veränderungen vertraut machen. Injektionen in leicht verletzliche anatomische Strukturen sind zu vermeiden.

Nach der Anwendung von BOTOX in Thoraxnähe wurde in Verbindung mit der Injektion über Pneumothorax berichtet. Vorsicht ist bei Injektionen in Nähe der Lunge, insbesondere in Nähe der Apices, oder in andere verletzliche anatomische Strukturen geboten.

Es sind schwerwiegende Nebenwirkungen, darunter auch mit tödlichem Verlauf, bei Patienten berichtet worden, die BOTOX nicht-zugelassenerweise (off-label) direkt in die Speicheldrüsen, in den orolingualen Rachenraum, in die Speiseröhre und in den Magen injiziert bekommen hatten. Einige Patienten hatten eine bereits bestehende Dysphagie oder ausgeprägte Schwächezustände.

Selten wurden schwerwiegende und/oder sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Serumkrankheit, Urtikaria, Weichteilödem und Dyspnoe berichtet. Einige dieser Reaktionen wurden nach der Anwendung von BOTOX als Monotherapie oder zusammen mit anderen Arzneimitteln, bei denen ähnliche Reaktionen bekannt sind, berichtet. Bei Auftreten solcher Reaktionen dürfen keine weiteren Injektionen mit BOTOX verabreicht werden und es ist unverzüglich eine geeignete medikamentöse Therapie, z. B. mit Epinephrin, einzuleiten. In einem Fall wurde über eine Anaphylaxie mit tödlichem Ausgang berichtet, bei einem Patienten, der eine Injektion von fälschlicherweise in 5 ml 1 %iger Lidocainlösung aufgelöstes BOTOX erhielt.

Wie bei jeder Injektion kann eine mit dem Injektionsvorgang in Zusammenhang stehende Verletzung auftreten. Eine Injektion kann eine lokalisierte Infektion, Schmerzen, Entzündung, Parästhesie, Hypoästhesie, Druckempfindlichkeit, Schwellung, Erythem und/oder Blutungen/Blutergüsse verursachen. Mit der Injektionsnadel in Zusammenhang stehende Schmerzen und/oder Angstgefühle können vasovagale Reaktionen, z. B. Synkope, Hypotension etc. auslösen.

BOTOX sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Entzündung der vorgesehenen Injektionsstelle(n) oder bei ausgeprägter Schwäche oder Atrophie des zu injizierenden Muskels. Bei Patienten mit peripheren motorisch-neuropathischen Erkrankungen (z. B. amyotropher Lateralsklerose oder motorischer Neuropathie) sollte BOTOX ebenfalls nur mit Vorsicht angewendet werden.

Es wurde ebenfalls über unerwünschte Wirkungen berichtet, die das kardiovaskuläre System betrafen, wie Arrhythmie und Herzinfarkt, einige davon mit tödlichem Ausgang. Einige dieser Patienten wiesen Risikofaktoren, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, auf.

Neu oder wiederholt auftretende epileptische Anfälle wurden besonders bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Prädisposition für solche Ereignisse berichtet. Der genaue Zusammenhang dieser Ereignisse mit der Botulinum-Toxin Injektion ist nicht nachgewiesen. Die Berichte über Vorkommnisse bei Kindern betrafen vorwiegend Patienten mit infantiler Zerebralparese, die gegen Spastizität behandelt wurden.

Die Bildung Botulinum-Toxin Typ A neutralisierender Antikörper kann die Wirksamkeit einer BOTOX Behandlung durch Inaktivierung der biologischen Aktivität des Toxins vermindern. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass häufigere BOTOX Injektionen oder höhere Dosen die Inzidenz einer Antikörperbildung erhöhen können. Gegebenenfalls kann eine potentielle Antikörperbildung durch Gabe der niedrigsten Wirkdosis und Einhaltung des größtmöglichen, klinisch vertretbaren Zeitraums zwischen den Injektionen reduziert werden.

Klinische Fluktuationen, wie sie bei Folgeinjektionen mit BOTOX (und allen anderen Botulinum-Toxinen) auftreten können, sind

möglicherweise auf unterschiedliches Vorgehen beim Rekonstituieren, auf die gewählten Injektionsintervalle, die injizierten Muskeln und eine geringfügig variierende Aktivität des Toxins, bedingt durch die verwendete biologische Testmethode, zurückzuführen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BOTOX in anderen Anwendungsgebieten als denen, die für Kinder und Jugendliche im Abschnitt 4.1 beschrieben werden, sind nicht nachgewiesen. Berichte nach Markteinführung über eine mögliche Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernte Stellen wurden bei Kindern und Jugendlichen mit Begleiterkrankungen, hauptsächlich mit infantiler Zerebralparese, sehr selten berichtet. Im Allgemeinen lag die Dosierung, die in diesen Fällen verwendet wurde, über der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.8).

Selten wurde bei Kindern mit schwerer Zerebralparese nach einer Behandlung mit Botulinum-Toxin über Todesfälle berichtet, die bisweilen mit Aspirationspneumonie im Zusammenhang stehen, darunter auch nach nicht-zugelassener (off-label) Anwendung (z. B. im Nackenbereich). Äußerste Vorsicht ist bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ausgeprägten neurologischen Schwächezuständen, Dysphagie oder einer Vorgeschichte von Aspirationspneumonie bzw. Lungenerkrankung geboten. Die Behandlung von Patienten mit schlechtem zugrundeliegendem Gesundheitszustand sollte nur erfolgen, wenn eingeschätzt wird, dass der potentielle Nutzen für den einzelnen Patienten die Risiken überwiegt.

NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN:

Fokale Spastizität des Fußgelenkes und des Fußes in Verbindung mit infantiler Zerebralparese und fokale Spastizität des Fußgelenkes, des Fußes, des Handgelenkes und der Hand bei Erwachsenen, hervorgerufen durch Schlaganfall

BOTOX ist ein Arzneimittel zur Behandlung der fokalen Spastizität, das nur in Verbindung mit den üblichen Standard-Behandlungsmethoden untersucht wurde und nicht als Ersatz für diese gedacht ist. BOTOX ist wahrscheinlich nicht geeignet, Bewegungseinschränkungen von Gelenken aufgrund fixer Kontrakturen zu verbessern.

BOTOX darf nicht für die Behandlung von fokaler Spastizität der oberen Extremitäten (Hand und Handgelenk) und der unteren Extremitäten (Fußgelenk und Fuß) bei erwachsenen Patienten nach einem Schlaganfall angewendet werden, wenn aufgrund der Reduzierung des Muskeltonus keine verbesserte Funktion (z. B. Verbesserung beim Gehen) oder Symptomlinderung (z. B. Schmerzlinderung) oder eine erleichterte Pflege zu erwarten ist. Bei Spastizität der unteren Extremitäten kann sich die Verbesserung der aktiven Funktion als begrenzt erweisen, wenn die BOTOX Behandlung erst nach mehr als 2 Jahren nach dem Schlaganfall eingeleitet wird oder bei Patienten mit einer weniger schwer ausgeprägten Spastizität des Fußgelenkes (Modifizierte Ashworth Skala (MAS) < 3).

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Spastizität nach einem Schlaganfall, die ein erhöhtes Sturzrisiko haben könnten.

- BOTOX sollte mit Vorsicht bei fokaler Spastizität der oberen Extremitäten (Handgelenk und Hand) und der unteren Extremitäten (Fußgelenk und Fuß) bei älteren Schlaganfallpatienten mit ausgeprägter Komorbidität angewendet werden. Eine Behandlung sollte nur eingeleitet werden, wenn davon ausgegangen wird, dass der Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt.
- BOTOX sollte für die Behandlung von Spastizität in den oberen und/oder unteren Extremitäten nach einem Schlaganfall nur nach Bewertung durch Ärzte mit Erfahrung im Management der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten angewendet werden.

Es gibt Spontanberichte nach Markteinführung über Todesfälle (die bisweilen mit Aspirationspneumonie im Zusammenhang stehen) und es wurde eine mögliche Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernte Stellen nach einer Behandlung mit Botulinum-Toxin bei Kindern mit Begleiterkrankungen, hauptsächlich mit Zerebralparese, berichtet. Siehe Warnhinweise im Abschnitt 4.4, „Anwendung bei Kindern“.

Blepharospasmus

Ein verringertes Blinzeln nach der Injektion von Botulinum-Toxin in den M. orbicularis kann zu cornealer Belastung, anhaltendem Epitheldefekt und Hornhautulzeration führen, insbesondere bei Patienten mit Störungen des VII. Hirnnervs. In Augen, die bereits einem chirurgischen Eingriff unterzogen worden sind, ist die Cornea-Sensibilität vorsichtig zu prüfen, zur Vermeidung eines Ektropium sollten keine Injektionen in die Unterlidregion erfolgen, jeglicher Epitheldefekt ist aktiv zu behandeln. Hierfür kann die Verwendung von Schutztropfen, Salben, weichen Verbandkontaktlinsen oder Verschließen des Auges mittels Augenklappe oder ähnlichem erforderlich sein.

In den weichen Augenlidgeweben treten leicht Ekchymosen auf. Dies kann durch sanfte Druckbehandlung an der Injektionsstelle unmittelbar nach der Injektion gering gehalten werden.

Aufgrund der anticholinergen Wirkung des Botulinum-Toxins sollte BOTOX bei Patienten, für die das Risiko eines Engwinkelglaukoms besteht, einschließlich Patienten mit anatomisch bedingt engen Kammerwinkeln, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Zervikale Dystonie

Patienten mit zervikaler Dystonie sollten darauf hingewiesen werden, dass Injektionen von BOTOX milde bis schwere Dysphagien hervorrufen können. Die Dysphagie kann zwei bis drei Wochen nach der Injektion andauern, jedoch wurde auch ein Andauern bis zu fünf Monate nach der Injektion berichtet. Als Folge der Dysphagie können Aspiration und Dyspnoe auftreten, gelegentlich mit der Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung. In seltenen Fällen wurde über das Auftreten von Dysphagie assoziiert mit Aspirationspneumonie und Tod berichtet.

Die Begrenzung der in den M. sternocleidomastoideus injizierten Dosis auf weniger als 100 Einheiten kann die Häufigkeit des Auftretens von Dysphagie senken. Patienten mit geringerer Masse der Halsmuskeln oder Patienten, die bilaterale Injektionen in den M. sternocleidomastoideus erhalten, sind einem größeren Dysphagie-Risiko ausgesetzt.

Für das Auftreten von Dysphagie wird die Ausbreitung des Toxins in die ösophageale Muskulatur verantwortlich gemacht. Injektionen in den M. levator scapulae können mit einem erhöhten Risiko von Infektionen der oberen Atemwege und Dysphagie verbunden sein.

Eine Dysphagie kann zu einer verminderten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme mit daraus folgendem Gewichtsverlust und Dehydration führen. Bei Patienten ohne klinische Symptome einer Dysphagie kann nach einer BOTOX Injektion ein erhöhtes Risiko für eine Verschlimmerung der Dysphagie bestehen.

Chronische Migräne

Die Sicherheit und Wirksamkeit zur Kopfschmerzprophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne (Kopfschmerzen an weniger als 15 Tagen pro Monat) oder chronischen Spannungskopfschmerzen sind nicht nachgewiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von BOTOX bei Patienten mit Arzneimittel-induzierten Kopfschmerzen (sekundäre Kopfschmerzen) wurden nicht untersucht.

BLASENFUNKTIONSSTÖRUNGEN:

Bei der Durchführung einer Zystoskopie muss mit der notwendigen medizinischen Sorgfalt vorgegangen werden.

Bei Patienten, die keinen Katheter verwenden, sollte die Restharnmenge nach erfolgter Blasenentleerung 2 Wochen nach der Behandlung und je nach medizinischer Notwendigkeit bis zu 12 Wochen in regelmäßigen Abständen beurteilt werden. Patienten sollten angewiesen werden, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, sollten sie Miktionsschwierigkeiten bemerken. In diesem Falle kann eine Katheterisierung erforderlich sein.

Überaktive Blase

Männer mit überaktiver Blase und Anzeichen oder Symptomen von Harnabflussstörungen sollten nicht mit BOTOX behandelt werden.

Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität

Es kann im Zusammenhang mit der Behandlung zu autonomer Dysreflexie kommen. Eine sofortige medizinische Versorgung ist unter Umständen unerlässlich.

ERKRANKUNGEN DER HAUT UND MIT DER HAUT VERBUNDENE ERKRANKUNGEN:

Primäre Hyperhidrosis axillaris

Eine Anamnese und körperliche Untersuchung zusammen mit zusätzlich notwendigen, spezifischen Untersuchungen müssen durchgeführt werden, um mögliche Ursachen einer sekundären Hyperhidrosis (z. B. Hyperthyreose, Phäochromozytom) auszuschließen. Dadurch soll eine symptomatische Behandlung der Hyperhidrosis ohne Diagnose und/oder Behandlung der Grunderkrankung vermieden werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Theoretisch kann die Wirkung von Botulinum-Toxin durch Aminoglykosidantibiotika, Spectinomycin oder andere Arzneimittel, die auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken (z. B. neuromuskuläre Blocker), verstärkt werden.

Die Wirkung gleichzeitig verabreichter, verschiedener Botulinum-Neurotoxin Serotypen bzw. deren Verabreichung innerhalb mehrerer Monate voneinander ist nicht bekannt. Eine übersteigerte neuromuskuläre Schwäche kann sich noch verstärken, wenn ein anderes Botulinum-Toxin vor Abklingen der Wirkung eines zuvor verabreichten Botulinum-Toxins angewendet wird.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Wechselwirkungen mit klinischer Relevanz wurden nicht berichtet.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Botulinum-Toxin Typ A bei schwangeren Frauen vor. In Studien an Tieren wurde eine reproduktionstoxische Wirkung nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. BOTOX darf in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nur bei zwingender Indikation angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob BOTOX in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von BOTOX während der Stillzeit kann nicht empfohlen werden.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten zu Auswirkungen auf die Fertilität durch die Anwendung von Botulinum-Toxin Typ A bei Frauen im gebärfähigen Alter vor. Studien an männlichen und weiblichen Ratten zeigten Verminderung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. BOTOX kann jedoch eine Asthenie, Muskelschwäche, Schwindel und Sehstörungen hervorrufen, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinflusst werden könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Allgemein

In kontrollierten klinischen Studien wurden Nebenwirkungen, die von den Prüfärzten als auf BOTOX bezogen eingestuft wurden, in folgenden Häufigkeiten berichtet: bei 35 % Patienten mit Blepharospasmus, bei 28 % Patienten mit zervikaler Dystonie, bei 8 % mit pädiatrischer Spastizität, bei 11 % mit primärer Hyperhidrosis axillaris, bei 16 % mit fokaler Spastizität der oberen Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall und bei 15 % mit fokaler Spastizität der unteren Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall. In klinischen Studien zur überaktiven Blase betrug die Inzidenz 26 % bei der ersten Behandlung und 22 % bei einer zweiten Behandlung. In klinischen Studien zu neurogener Detrusorhyperaktivität bei Erwachsenen betrug die Inzidenz 32 % bei der Erstbehandlung und sank auf 18 % bei der zweiten Behandlung. Bei der neurogenen Detrusorhyperaktivität bei pädiatrischen Patienten betrug die Inzidenz 6,2 % bei der Erstbehandlung. Bei klinischen Studien zur chronischen Migräne betrug die Inzidenz 26 % bei der ersten Behandlung und sank auf 11 % bei einer zweiten Behandlung.

Generell treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Tage nach der Injektion auf und können, obwohl im Allgemeinen vorübergehend, mehrere Monate oder in seltenen Fällen noch länger andauern.

Lokale Muskelschwäche stellt eine erwartete pharmakologische Wirkung von Botulinum-Toxin im Muskelgewebe dar. Allerdings wurde von Schwäche angrenzender Muskeln und/oder entfernten Muskeln von der Injektionsstelle berichtet.

Wie bei Injektionen zu erwarten, traten lokale Schmerzen, Entzündung, Parästhesie, Hypoästhesie, Druckempfindlichkeit, Schwellung/Ödem, Erythem, lokalisierte Infektion, Blutungen und/oder Blutergüsse im Bereich der Injektionsstelle auf. Mit der Injektionsnadel in Zusammenhang stehende Schmerzen und/oder Angstgefühle führten zu vasovagalen Reaktionen, einschließlich vorübergehender symptomatischer Hypotension und Synkope. Nach Injektionen mit Botulinum-Toxin wurden auch Fieber und grippeähnliche Symptome berichtet.

Die Nebenwirkungen werden in die nachfolgenden Klassen entsprechend der Häufigkeit des Auftretens eingeteilt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Sehr selten	(< 1/10 000)
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nachstehend sind Listen mit Nebenwirkungen, die je nach Körperstelle der BOTOX-Injektion variieren.

NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN:

Fokale Spastizität der unteren Extremitäten bei pädiatrischen Patienten

Siehe Tabelle 2

Fokale Spastizität der oberen Extremitäten im Zusammenhang mit Schlaganfall bei Erwachsenen

Siehe Tabelle 3

Im allgemeinen Sicherheitsprofil konnte bei Dosiswiederholung keine Veränderung beobachtet werden.

Fokale Spastizität der unteren Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall bei Erwachsenen

Siehe Tabelle 4 auf Seite 10

Tabelle 2: *Fokale Spastizität der unteren Extremitäten bei pädiatrischen Patienten*

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Bänderzerrung, Hautabschürfung	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Störung des Gangbildes, Schmerzen an der Injektionsstelle	Häufig

Tabelle 3: *Fokale Spastizität der oberen Extremitäten im Zusammenhang mit Schlaganfall bei Erwachsenen*

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerz in einer Extremität, Muskuläre Schwäche	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung, peripheres Ödem	Häufig

Im allgemeinen Sicherheitsprofil konnte bei Dosiswiederholung keine Veränderung beobachtet werden.

Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und Dystonien

Siehe Tabelle 5

Zervikale Dystonie

Siehe Tabelle 6

Chronische Migräne

Siehe Tabelle 7 auf Seite 11

Die Abbruchrate infolge unerwünschter Ereignisse in diesen Phase-3-Studien betrug 3,8 % bei BOTOX im Vergleich zu 1,2 % beim Placebo.

BLASENFUNKTIONSSTÖRUNGEN:

Überaktive Blase

Siehe Tabelle 8 auf Seite 11

Die mit dem Eingriff in Zusammenhang stehenden häufigen Nebenwirkungen waren Dysurie und Hämaturie.
Eine aseptische intermittierende Katheterisierung wurde bei 6,5 % der Patienten nach Behandlung mit BOTOX 100 Einheiten verglichen mit 0,4 % in der Placebogruppe begonnen. Von 1 242 Patienten in den placebokontrollierten klinischen Studien waren 41,4 % (n = 514) ≥ 65 Jahre und 14,7 % (n = 182) ≥ 75 Jahre alt. Es wurde kein Gesamtunterschied beim Sicherheitsprofil nach Behandlung mit BOTOX zwischen Patienten ≥ 65 Jahren und Patienten < 65 Jahren in diesen Studien festgestellt, ausgenommen Harnwegsinfektion, bei der die Inzidenz bei älteren Personen sowohl in der Placebogruppe als auch in der BOTOX-Gruppe im Vergleich zu den jüngeren Patienten höher war.

Bei wiederholter Behandlung kam es insgesamt zu keiner Änderung des Sicherheitsprofils.

Harninkontinenz bei Erwachsenen infolge neurogener Detrusorhyperaktivität

Siehe Tabelle 9 auf Seite 11

In klinischen Studien wurden bei 49,2 % der Patienten, die mit 200 Einheiten BOTOX behandelt wurden, sowie bei 35,7 % der mit Placebo behandelten Patienten Harnwegsinfekte berichtet (53,0 % der Patienten mit Multipler Sklerose, die 200 Einheiten erhielten gegenüber 29,3 % in der Placebogruppe; 45,4 % der Patienten mit Rückenmarksverletzung, die 200 Einheiten erhielten gegenüber 41,7 % mit Placebo). Bei 17,2 % der Patienten, die mit 200 Einheiten BOTOX behandelt wurden, sowie bei 2,9 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde Harnretention berichtet (28,8 % der Patienten mit Multipler Sklerose, die 200 Einheiten erhielten gegenüber 4,5 % in der Placebogruppe; 5,4 % der Patienten mit Rückenmarksverletzung, die 200 Einheiten erhielten gegenüber 1,4 % mit Placebo).

Bei wiederholter Behandlung kam es zu keinen Änderungen in der Art der unerwünschten Wirkungen.

Bei den MS-Patienten, die an den Zulassungsstudien teilnahmen, wurde kein Unterschied der jährlichen Multiple Sklerose (MS)-Exazerbationsrate (d. h. Anzahl der MS-Exazerbationen pro Patientenjahr) festgestellt (BOTOX = 0,23; Placebo = 0,20), auch nicht in der Studie nach Marktzulassung mit BOTOX 100 Einheiten bei zu Studienbeginn nicht-katheterisierten MS-Patienten (BOTOX = 0; Placebo = 0,07).

In den Zulassungsstudien wurde bei 38,9 % der mit BOTOX 200 Einheiten behandelten Patienten, die vor Beginn der Behandlung (Baseline) keine Katheter einsetzten, eine Katheterisierung begonnen, verglichen mit 17,3 % der Patienten, die Placebo erhielten.

In der Studie nach Marktzulassung mit BOTOX 100 Einheiten bei zu Studienbeginn nicht-katheterisierten MS-Patienten wurde eine Katheterisierung bei 15,2 % der Patienten nach Behandlung mit BOTOX 100 Einheiten verglichen mit 2,6 % in der Placebogruppe eingeleitet (siehe Abschnitt 5.1).

Neurogene Detrusorhyperaktivität bei pädiatrischen Patienten

Siehe Tabelle 10 auf Seite 11

Tabelle 4: *Fokale Spastizität der unteren Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall bei Erwachsenen*

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Muskelsteifheit, Muskelschwäche	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sturz	Häufig

Tabelle 5: *Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und Dystonien*

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Fazialparese, Fazialparalyse	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Oberlidptosis	Sehr häufig
	Keratitis punctata, Lagophthalmus, trockenes Auge, Photophobie, Augenreizung, Zunahme der Lakrimation	Häufig
	Keratitis, Ektropium, Diplopie, Entropium, Sehstörungen, verschwommenes Sehen	Gelegentlich
	Augenlidödem	Selten
	Ulzerative Keratitis, cornealer Epitheldefekt, corneale Perforation	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekchymose	Häufig
	Exanthem/Dermatitis	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Irritationen, Gesichtsödem	Häufig
	Erschöpfung	Gelegentlich

Tabelle 6: *Zervikale Dystonie*

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Muskelhypertonus, Hypoästhesie, Somnolenz, Kopfschmerzen	Häufig
Augenerkrankungen	Diplopie, Oberlidptosis	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Dysphonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dysphagie	Sehr häufig
	Trockener Mund, Übelkeit	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche	Sehr häufig
	Steifheit der Skelettmuskulatur, Wundsein	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerz	Sehr häufig
	Asthenie, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein	Häufig
	Fieber	Gelegentlich

Tabelle 7: *Chronische Migräne*

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Migräne einschließlich Verschlimmerung der Migräne, Fazialparese	Häufig
Augenerkrankungen	Oberlidptosis	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Exanthem	Häufig
	Hautschmerzen	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nackenschmerzen, Myalgie, Schmerzen am Bewegungsapparat, Steifheit der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe, Muskelanspannung, Muskelschwäche	Häufig
	Kieferschmerzen	Gelegentlich
	Mephisto-Effekt (seitliche Anhebung der Augenbrauen)	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dysphagie	Gelegentlich

Tabelle 8: *Überaktive Blase*

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Sehr häufig
	Bakteriurie	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie	Sehr häufig
	Harnretention, Pollakisurie, Leukozyturie	Häufig
Untersuchungen	Restharnmenge*	Häufig

**erhöhte Restharnmenge nach erfolgter Entleerung, die keine Katheterisierung erfordert*

Tabelle 9: *Harninkontinenz bei Erwachsenen infolge neurogener Detrusorhyperaktivität*

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion[a,b], Bakteriurie[b]	Sehr häufig
Untersuchungen	Restharnmenge**[b]	Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie[a]	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation[a]	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche[a], Muskelkrämpfe[a]	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnretention[a,b]	Sehr häufig
	Hämaturie*[a,b], Dysurie*[a,b], Blasendivertikel[a]	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung[a], Störung des Gangbildes[a]	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Autonome Dysreflexie*[a], Sturz[a]	Häufig

**mit dem Eingriff in Zusammenhang stehende unerwünschte Wirkungen*
*** erhöhte Restharnmenge nach erfolgter Entleerung, die keine Katheterisierung erfordert*
[a] *unerwünschte Wirkungen, die in klinischen Studien der Phase 2 und Zulassungsstudien der Phase 3 auftraten*
[b] *unerwünschte Wirkungen, die in der Studie nach Marktzulassung mit BOTOX 100 Einheiten bei zu Studienbeginn nicht-katheterisierten MS-Patienten auftraten*

Tabelle 10: *Neurogene Detrusorhyperaktivität bei pädiatrischen Patienten*

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bakteriurie	Sehr häufig
	Harnwegsinfektion, Leukozyturie	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie, Blasenschmerzen*	Häufig

** mit dem Eingriff in Zusammenhang stehende unerwünschte Wirkungen*

Bei wiederholter Behandlung wurde keine Änderung in der Art der Nebenwirkungen beobachtet.

ERKRANKUNGEN DER HAUT UND MIT DER HAUT VERBUNDENE ERKRANKUNGEN:

Primäre Hyperhidrosis axillaris

Siehe Tabelle 11 auf Seite 12

Bei der Behandlung der primären axillaren Hyperhidrosis wurde für 4,5 % der Patienten über einen Anstieg der Schweißbildung außerhalb der Achselhöhlen innerhalb eines Monats nach Injektion berichtet. Hierbei ergab sich kein Muster in Bezug auf die betroffenen anatomischen Stellen. Bei etwa 30 % der Patienten konnte ein Rückgang innerhalb von 4 Monaten festgestellt werden.

Gelegentlich (0,7 %) wurde über eine leichte, vorübergehende, nicht behandlungsbedürftige Schwäche in den Armen berichtet, die sich ohne Folgeerscheinungen besserte. Diese Nebenwirkung könnte mit der Behandlung, der Injektionstechnik oder beidem zusammenhängen. Bei der gelegentlich berichteten Muskelschwäche kann eine neurologische Untersuchung in Betracht gezogen werden. Zusätzlich ist eine Überprüfung der Injektionstechnik vor erneuten Injektionen ratsam, um die intradermale Platzierung der Injektionen sicherzustellen.
In einer unkontrollierten Studie zur Sicherheit von BOTOX (50 Einheiten pro Achselhöhle) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (N = 144), umfassten die Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Patienten (jeweils bei 2 Patienten) auftraten, Schmerzen an der Injektionsstelle und Hyperhidrosis (Schweißbildung außerhalb der Achselhöhlen).

Zusätzliche Informationen

Die folgende Liste beinhaltet Arzneimittelnebenwirkungen sowie andere medizinisch relevante Nebenwirkungen, die seit der Markteinführung des Arzneimittels, unabhängig von der Indikation, gemeldet wurden. Diese können zusätzlich zu den in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) genannten Nebenwirkungen auftreten.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 12

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung von BOTOX ist ein relativer Begriff und abhängig von Dosierung, Injektionsstelle sowie den zugrundeliegenden

Tabelle 11: *Primäre Hyperhidrosis axillaris*

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Parästhesie	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis (Schweißbildung außerhalb der Achselhöhlen), anormaler Hautgeruch, Pruritus, subkutaner Knoten, Alopezie	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten	Häufig
	Muskelschwäche, Myalgie, Arthropathie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle	Sehr häufig
	Schmerzen, Ödem/Blutung/ Überempfindlichkeit/Reizung an der Injektionsstelle, Asthenie, Reaktionen an der Injektionsstelle	Häufig

Tabelle 12

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie, Angioödem, Serumkrankheit, Urtikaria
Stoffwechselerkrankungen und Ernährungsstörungen	Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems	Erkrankungen des Plexus brachialis, Dysphonie, Dysarthrie, Fazialparese, Hypästhesie, Muskelschwäche, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Parästhesie, Radikulopathie, epileptische Anfälle, Synkope, Fazialparalyse
Augenerkrankungen	Engwinkelglaukom (nach Behandlung von Blepharospasmus), Strabismus, verschwommenes Sehen, Sehstörungen, trockenes Auge (in Verbindung mit periokularen Injektionen), Augenlidödem
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Hypoakusis, Tinnitus, Schwindel
Erkrankungen des Herzens	Arrhythmie, Herzinfarkt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Aspirationspneumonie (zum Teil mit tödlichem Ausgang), Dyspnoe, Atemdepression, Atemversagen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Mundtrockenheit, Dysphagie, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, psoriasisartige Dermatitis, Erythema multiforme, Hyperhidrosis, Madarosis, Pruritus, Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelatrophie, Myalgie, lokalisiertes Muskelzucken/unwillkürliche Muskelkontraktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Denervierungsatrophie, Unwohlsein, Fieber

Gewebeeigenschaften. Es wurden keine Fälle systemischer Intoxikation aufgrund versehentlicher Injektion von BOTOX-Lösung beobachtet. Überhöhte Dosierungen können lokale, oder entfernt liegende, allgemeine und profunde neuromuskuläre Paralysen hervorrufen.

Es wurden keine Fälle einer Ingestion von BOTOX berichtet.

Anzeichen und Symptome einer Überdosierung treten nicht unmittelbar nach einer Injektion auf. Nach versehentlicher Injektion oder Ingestion oder vermuteter Überdosierung muss der Patient mehrere Wochen hinsichtlich fortschreitender Anzeichen und Symptome einer lokalen oder vom Applikationsort entfernten Muskelschwäche wie Ptosis, Diplopie, Dysphagie, Dysarthrie, generalisierte Schwäche oder Atembeschwerden medizinisch überwacht werden. Bei diesen Patienten sollten weitere medizinische Untersuchungen in Betracht gezogen und die sofortige Einleitung einer angemessenen ärztlichen Therapie veranlasst werden, was auch eine stationäre Behandlung beinhalten kann.

Sofern die Muskulatur von Oropharynx und Ösophagus betroffen sind, kann eine Aspiration mit nachfolgender Manifestation einer Aspirationspneumonie auftreten. Wenn es zur Paralyse oder zu ausgeprägter Schwächung der Atemmuskulatur kommt, wird Intubation und assistierte Beatmung erforderlich, bis Besserung eintritt, und es kann eine Tracheostomie und längere künstliche Beatmung zusätzlich zu anderen allgemeinen unterstützenden Maßnahmen erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel
ATC-Code: M03A X01

Wirkmechanismus

Das Botulinum-Toxin Typ A blockiert durch Spaltung von SNAP-25 die periphere Acetylcholin-Freisetzung an den präsynaptischen Nervenendigungen. SNAP-25 ist ein Protein, das wesentlich ist für die erfolgreiche Bindung und Freisetzung von Acetylcholin aus den Vesikeln, die sich in den Nervenendigungen befinden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach der Injektion erfolgt initial eine hochaffine Bindung des Toxins an spezifische zelluläre Oberflächenrezeptoren. Durch einen Rezeptor-vermittelten Endozytose-Prozess wird das Toxin durch die Plasmamembran transportiert und anschließend im Cytosol freigesetzt. Dieser Prozess wird von einer progressiven Inhibition der Acetylcholin-Freisetzung begleitet. Klinische Befunde manifestieren sich innerhalb von 2 – 3 Tagen. Die maximale Wirkung ist 5 – 6 Wochen nach der Injektion zu beobachten. Klinische Anzeichen lassen vermuten, dass BOTOX in einem durch Capsaicin induzierten Trigeminus-Sensibilisierungsmodell Schmerzen und neurogene Entzündung reduziert und Schwellenwerte für kutane Hitzeschmerzen erhöht.

Die Wiederherstellung der Impulsübertragung nach intramuskulärer Injektion erfolgt normalerweise innerhalb von 12 Wochen nach Injektion durch neugebildete Nervenendigungen und deren Wiederverbindung mit den motorischen Endplatten. Nach intradermaler Injektion, deren Ziel die ekkrinen Schweißdrüsen sind, hielt die Wirkung nach der ersten Injektion von 50 Einheiten pro Achsel durchschnittlich 7,5 Monate an. Bei 27,5 % der Patienten hielt die Wirkung sogar 1 Jahr und länger an. Für die intradermale Injektion mit BOTOX wurde die Wiederherstellung der sympathischen Nervenendigungen, welche die Schweißdrüsen innervieren, nicht untersucht.

Nach Injektion von BOTOX in den M. detrusor vesicae wirkt BOTOX an den efferenten Bahnen des M. detrusor vesicae auf dessen Aktivität durch Hemmung der Acetylcholin-Freisetzung. Zusätzlich kann BOTOX eine Hemmung afferenter Neurotransmitter und sensorischer Bahnen bewirken.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN:

Fokale Spastizität der oberen Extremitäten bei pädiatrischen Patienten
Die Wirksamkeit und Sicherheit von BOTOX zur Behandlung von Spastizität der oberen

Extremitäten bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Jahren und älter wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Die Studie umfasste 234 pädiatrische Patienten (77 BOTOX 6 Einheiten/kg, 78 BOTOX 3 Einheiten/kg und 79 Placebo) mit Spastizität der oberen Extremitäten aufgrund einer Zerebralparese (87 %) oder eines Schlaganfalls (13 %) und einem Ausgangswert auf der MAS-Skala für den Ellbogen oder das Handgelenk von mindestens 2. Eine Gesamtdosis von 3 Einheiten/kg (maximal 100 Einheiten) oder 6 Einheiten/kg (maximal 200 Einheiten) oder Placebo wurde intramuskulär injiziert und auf den Ellenbogen oder das Handgelenk und die Fingermuskeln aufgeteilt. Alle Patienten erhielten eine standardisierte Ergotherapie. Die Verwendung von elektromyografischer Führung, Nervenstimulation oder Sonografietechniken war erforderlich, um die richtige Lokalisierung der Muskeln für die Injektionen zu unterstützen. Der primäre Endpunkt war der Durchschnitt der Veränderung auf der MAS-Skala bei der Hauptmuskelgruppe (Ellbogen oder Handgelenk) in Woche 4 und 6 gegenüber dem Ausgangswert und der wichtigste sekundäre Endpunkt war der Durchschnitt des CGI-Werts (Clinical Global Impression of Overall Change by Physician) in Woche 4 und 6. Der GAS-Wert (Goal Attainment Scale) des Arztes für aktive und passive Ziele wurde als sekundärer Endpunkt in Woche 8 und 12 ausgewertet. Die Patienten wurden 12 Wochen lang beobachtet.

Geeignete Patienten konnten an einer offenen Verlängerungsstudie teilnehmen, in der sie bis zu fünf Behandlungen mit Dosen von bis zu 10 Einheiten/kg (maximal 340 Einheiten) erhielten, wenn auch die unteren Extremitäten in Kombination mit den oberen Extremitäten behandelt wurden.

Statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo wurden bei Patienten, die mit BOTOX 3 und 6 Einheiten/kg behandelt wurden, für den primären Endpunkt und zu allen Zeitpunkten bis Woche 12 nachgewiesen. Die Verbesserung auf der MAS-Skala war in beiden BOTOX-Behandlungsgruppen ähnlich. Jedoch war zu keinem Zeitpunkt der Unterschied zu Placebo ≥ 1 Punkt auf der MAS-Skala. Siehe Tabelle 13. Der Behandlungseffekt der Responder-Analyse bewegte sich im Rahmen von etwa 10 – 20 %.

Siehe Tabelle 13

Tabelle 13: **Ergebnisse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte**

	BOTOX 3 Einheiten/kg (N = 78)	**BOTOX 6 Einheiten/kg (N = 77)**	**Placebo (N = 79)**
Mittlere Veränderung ab Baseline in der Hauptmuskelgruppe (Ellbogen oder Handgelenk) auf der MAS-Skala[a]			
Durchschnitt in Woche 4 und 6	−1,92*	−1,87*	−1,21
Mittlerer CGI-Wert[b]			
Durchschnitt in Woche 4 und 6	1,88	1,87	1,66
Mittlerer GAS-Wert[c]			
Passive Ziele in Woche 8	0,23	0,30	0,06
Passive Ziele in Woche 12	0,31	0,71*	0,11
Aktive Ziele in Woche 8	0,12	0,11	0,21
Aktive Ziele in Woche 12	0,26	0,49	0,52
Mittlere Veränderung ab Baseline auf der FPS Skala[d]	**N = 11**	**N = 11**	**N = 18**
Woche 4	−4,91	−3,17	−3,55
Woche 6	−3,12	−2,53	−3,27

* Statistisch signifikant unterschiedlich von Placebo ($p < 0,05$)

[a] Die MAS-Skala ist eine 6-Punkte Skala (0 [kein Anstieg im Muskeltonus], 1, 1+, 2, 3, und 4 [Extremität starr in Flexion oder Extension]), die die Kraft misst, die erforderlich ist, um eine Extremität um ein Gelenk zu bewegen, wobei eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung der Spastizität darstellt.

[b] Der CGI bewertete die Reaktion auf die Behandlung im Hinblick darauf, wie es dem Patienten in seinem Leben geht, anhand einer 9-Punkte-Skala (−4 = sehr ausgeprägte Verschlechterung bis +4 = sehr ausgeprägte Verbesserung).

[c] Die GAS-Skala ist eine 6-Punkte-Skala (−3 [schlechter als bei Beginn], −2 [gleich wie zu Beginn], −1 [weniger als erwartet], 0 [erwartetes Ziel], +1 [etwas mehr als erwartet], +2 [viel mehr als erwartet]).

[d] Der Schmerz wurde bei Teilnehmern, die 4 Jahre und älter waren und bei Studienbeginn einen Schmerz-Wert > 0 hatten, mit Hilfe der *Faces Pain Scale* (FPS: 0 = kein Schmerz bis 10 = sehr starker Schmerz) bewertet.

Fokale Spastizität der unteren Extremitäten bei pädiatrischen Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BOTOX zur Behandlung von Spastizität der unteren Extremitäten bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Jahren und darüber wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Die Studie schloss 384 pädiatrische Patienten (128 BOTOX 8 Einheiten/kg, 126 BOTOX 4 Einheiten/kg und 128 Placebo) mit Spastizität der unteren Extremitäten aufgrund einer Zerebralparese und einem Fußgelenks-Wert von mindestens 2 ein. Eine Gesamtdosis von 4 Einheiten/kg (maximal 150 Einheiten) oder 8 Einheiten/kg (maximal 300 Einheiten) oder Placebo wurde intramuskulär injiziert und auf den M. gastrocnemius, den M. soleus und den M. tibialis posterior aufgeteilt. Alle Patienten erhielten eine standardisierte physikalische Therapie. Die Verwendung von elektromyografischer Führung, Nervenstimulation oder Sonografietechniken war erforderlich, um die richtige Lokalisierung der Muskeln für die Injektionen zu unterstützen. Der primäre Endpunkt war der Durchschnitt der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beim MAS-Fußgelenks-Wert in den Wochen 4 und 6, und der wichtigste sekundäre Endpunkt war der Durchschnitt des CGI-Werts in den Wochen 4 und 6. Der GAS-Wert des Arztes für aktive und passive Funktionsziele war ein sekundärer Endpunkt in den Wochen 8 und 12. Der Gang wurde anhand der EVG-Skala (*Edinburgh Visual Gait*) in den Wochen 8 und 12 bei einer Untergruppe von Patienten beurteilt. Die Patienten wurden 12 Wochen lang beobachtet.

Geeignete Patienten konnten an einer offenen Verlängerungsstudie teilnehmen, in der sie bis zu fünf Behandlungen mit Dosen von bis zu 10 Einheiten/kg (maximal 340 Einheiten) erhielten, wenn mehr als eine Extremität behandelt wurde.

Statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo wurden bei Patienten, die mit BOTOX 4 und 8 Einheiten/kg behandelt wurden, für den primären Endpunkt und zu den meisten Zeitpunkten bis Woche 12 gezeigt. Die Verbesserung auf der MAS-Skala war in beiden BOTOX-Behandlungsgruppen ähnlich. Jedoch war zu keinem Zeitpunkt der Unterschied zu Placebo ≥ 1 Punkt auf der MAS-Skala. Siehe Tabelle 14 auf Seite 14. Der Behandlungseffekt der Responder-Analyse betrug zu allen Zeitpunkten weniger als 15 %.

Siehe Tabelle 14 auf Seite 14

Bei pädiatrischen Patienten mit Spastizität der unteren Extremitäten, deren Proben aus einer Phase-3-Studie und der offenen Verlängerungsstudie analysiert wurden, entwickelten sich bei 2 von 264 Patienten (0,8 %), die bis zu 5 Behandlungszyklen lang mit BOTOX behandelt wurden, neutralisierende Antikörper. Bei beiden Patienten war der klinische Nutzen bei nachfolgenden BOTOX-Behandlungen weiterhin gegeben.

Fokale Spastizität der oberen Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BOTOX zur Behandlung von Spastizität der oberen Extremitäten bei Erwachsenen wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht.

Diese Studie schloss 126 erwachsene Patienten (64 BOTOX und 62 Placebo) mit Spastizität der oberen Extremitäten (Ashworth-Wert von mindestens 3 für den Muskeltonus der Handgelenksflexoren und von mindestens 2 für den Muskeltonus der Fin-

gerflexoren) ein, deren Schlaganfall mindestens 6 Monate zurücklag. BOTOX (eine Gesamtdosis von 200 Einheiten bis 240 Einheiten) oder Placebo wurde intramuskulär in den M. flexor digitorum profundus, M. flexor digitorum sublimis, M. flexor carpi radialis und M. flexor carpi ulnaris injiziert und falls erforderlich in den M. adductor pollicis und M. flexor pollicis longus. Die Verwendung eines EMG/Nervenstimulators wurde empfohlen, um die richtige Lokalisierung der Muskeln für die Injektionen zu unterstützen. Die Patienten wurden 12 Wochen lang beobachtet.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Muskeltonus der Handgelenksflexoren in Woche 6, der anhand der Ashworth-Skala gemessen wurde. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Gesamtbeurteilung durch den Arzt, der Muskeltonus der Fingerflexoren und der Muskeltonus der Daumenflexoren in Woche 6. Die Ergebnisse des primären Endpunkts und der wichtigsten sekundären Endpunkte sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Siehe Tabelle 15

Fokale Spastizität der unteren Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BOTOX zur Behandlung von Spastizität der unteren Extremitäten wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht, die 468 Patienten nach Schlaganfall (233 BOTOX und 235 Placebo) mit Spastizität des Fußgelenkes (Modifizierte Ashworth Skala [MAS] Fußgelenk-Wert von mindestens 3) einschloss, deren Schlaganfall mindestens 3 Monate zurücklag. BOTOX 300 bis 400 Einheiten oder Placebo wurden intramuskulär in die für die Studie vorgeschriebenen Muskeln M. gastrocnemius, M. soleus und M. tibialis posterior sowie in optionale Muskeln, einschließlich M. flexor hallucis longus, M. flexor digitorum longus, M. flexor digitorum brevis, M. extensor hallucis und M. rectus femoris, injiziert.

Der primäre Endpunkt war die durchschnittliche Veränderung des MAS-Fußgelenk-Wertes ab Baseline in den Wochen 4 und 6. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war der durchschnittliche CGI-Wert (Bewertung des klinischen Gesamteindrucks durch den Arzt) in den Wochen 4 und 6. Statistisch und klinisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für BOTOX gegenüber Placebo wurden für den primären Wirksamkeitsparameter MAS und den sekundären Schlüsselparameter CGI gezeigt und sind in Tabelle 16 dargestellt. Für den primären Endpunkt des durchschnittlichen MAS-Fußgelenk-Wertes in den Wochen 4 und 6 wurde bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter in der BOTOX-Gruppe im Vergleich zu Placebo keine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert beobachtet, wahrscheinlich aufgrund der geringen Patientenzahlen.

Siehe Tabelle 16 auf Seite 15

Eine weitere doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, multizentrische klinische Studie der Phase 3 wurde an erwachsenen Patienten nach einem Schlaganfall durchgeführt, die an einer das Fußgelenk betreffenden Spastizität der unteren Extremitäten litten. Insgesamt wurden 120 Patienten randomisiert, um entweder BOTOX (n = 58) (Gesamtdosis: 300 Einheiten) oder Placebo (n = 62) zu erhalten. Diese Studie wurde ausschließlich an japanischen Patienten mit Werten von ≥ 3 auf der modifizierten Ashworth-Skala (MAS) durchgeführt, deren Schlaganfall im Durchschnitt 6,5 Jahre zurücklag.

Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo beim primären Endpunkt der Gesamtveränderung ab Baseline bis Woche 12 im MAS-Fußgelenk-Wert, der mithilfe der Methode der Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC) berechnet wurde. Signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo ergaben

Tabelle 14: **Ergebnisse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte**

	BOTOX 4 Einheiten/kg (N = 125)	**BOTOX 8 Einheiten/kg (N = 127)**	**Placebo (N = 129)**
Mittlere Veränderung ab Baseline bei den Plantarflexoren auf der MAS-Skala[a]			
Durchschnitt in Woche 4 und 6	−1,01*	−1,06*	−0,80
Mittlerer CGI-Wert[b]			
Durchschnitt in Woche 4 und 6	1,49	1,65*	1,36
Mittlerer GAS-Wert[c]			
Passive Ziele in Woche 8	0,18*	0,19*	−0,26
Passive Ziele in Woche 12	0,27	0,40*	0,00
Aktive Ziele in Woche 8	−0,03*	0,10*	−0,31
Aktive Ziele in Woche 12	0,09	0,37*	−0,12
Mittlere Veränderung ab Baseline auf der EVG-Skala[d]			
Woche 8	−2,11	−3,12*	−0,86
Woche 12	−2,07	−2,57	−1,68

* Statistisch signifikant unterschiedlich von Placebo ($p < 0,05$)

[a] Die MAS-Skala ist eine 6-Punkte Skala (0 [kein Anstieg im Muskeltonus], 1, 1+, 2, 3, und 4 [Extremität starr in Flexion oder Extension]), die die Kraft misst, die erforderlich ist, um eine Extremität um ein Gelenk zu bewegen, wobei eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung der Spastizität darstellt.

[b] Der CGI bewertete die Reaktion auf die Behandlung im Hinblick darauf, wie es dem Patienten in seinem Leben geht, anhand einer 9-Punkte-Skala (−4 = sehr ausgeprägte Verschlechterung bis + 4 = sehr ausgeprägte Verbesserung).

[c] Die GAS-Skala ist eine 6-Punkte-Skala (−3 [schlechter als bei Beginn], −2 [gleich wie zu Beginn], −1 [weniger als erwartet], 0 [erwartetes Ziel], + 1 [etwas mehr als erwartet], + 2 [viel mehr als erwartet]).

[d] Die EVG-Skala ist eine 11-Punkte-Skala zur Beurteilung des Gangs basierend auf Fuß-Standphase (5 Punkte), Knie-Standphase (2 Punkte), Fuß-Schwungphase (2 Punkte) und Knie-Schwungphase (2 Punkte) anhand einer 3-Punkte-Ordinalskala (0 [normal], 1 [Flexion 1 oder Extension 1] und 2 [Flexion 2 oder Extension 2] für jedes entsprechende Element).

Tabelle 15: **Ergebnisse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte in Woche 6**

	BOTOX 200 bis 240 Einheiten (N = 64)	**Placebo (N = 62)**
Mittlere Veränderung des Muskeltonus der Handgelenksflexoren ab Baseline auf der Ashworth-Skala[a]	−1,7*	−0,5
Mittlerer Wert der Gesamtbeurteilung durch den Arzt hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung[b]	1,8*	0,6
Mittlere Veränderung des Muskeltonus der Fingerflexoren ab Baseline auf der Ashworth-Skala[a]	−1,3*	−0,5
Mittlere Veränderung des Muskeltonus der Daumenflexoren ab Baseline auf der Ashworth-Skala[a]	−1,66*	−0,48

* Signifikant unterschiedlich von Placebo ($p < 0,05$)

[a] Die Ashworth-Skala ist eine 5-Punkte-Skala (0 [kein Anstieg im Muskeltonus], 1, 2, 3 und 4 [Extremität starr in Flexion oder Extension]), die die Kraft misst, die erforderlich ist, um eine Extremität um ein Gelenk zu bewegen, wobei eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung der Spastizität darstellt.

[b] Die Gesamtbeurteilung durch den Arzt bewertete die Reaktion auf die Behandlung im Hinblick darauf, wie es dem Patienten in seinem Leben geht, anhand einer Skala von −4 = sehr ausgeprägte Verschlechterung bis +4 = sehr ausgeprägte Verbesserung.

sich auch in der mittleren Veränderung ab Baseline im MAS-Fußgelenk-Wert bei einzelnen Nachbehandlungsvisiten in den Wochen 4, 6 und 8. Der Anteil der auf die Therapie ansprechenden Patienten (Patienten mit einer Verbesserung von mindestens einem Grad) war bei diesen Visiten ebenfalls signifikant höher als bei mit Placebo behandelten Patienten.

Die BOTOX-Behandlung war auch mit einer signifikanten Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks (*clinical global impression*, CGI) des Prüfarztes hinsichtlich funktioneller Behinderung (sekundärer Endpunkt, nicht berichtigt um Multiplizität) im Vergleich zu Placebo verbunden. Es zeigte sich keine klinisch bedeutsame Verbesserung hinsichtlich der Funktion, die anhand der Bewertungsskala des Arztes (*Physician's Rating Scale*, PRS) und der Gehgeschwindigkeit gemessen wurde.

Die Ergebnisse der Phase 3-Studie werden im Folgenden dargestellt:

Siehe Tabelle 17

Eine wiederholte Behandlung zeigte ein konsistentes Ansprechen.

Chronische Migräne

BOTOX blockiert die Freisetzung von Neurotransmittern, die mit der Schmerzentstehung im Zusammenhang stehen. Der Wirkmechanismus von BOTOX bei der Linderung der Symptome chronischer Migräne ist nicht vollständig nachgewiesen. Präklinische und klinische pharmakodynamische Studien weisen darauf hin, dass BOTOX die periphere Sensibilisierung unterdrückt und dadurch möglicherweise auch eine zentrale Sensibilisierung inhibiert.

Die wichtigsten Ergebnisse der zusammengefassten Wirksamkeitsanalyse mit Daten aus zwei klinischen Phase-3-Studien sind in Tabelle 18 dargestellt. In diesen Studien wurden zwei BOTOX-Behandlungen in einem 12-wöchigen Intervall an Patienten mit chronischer Migräne verabreicht, bei denen in der Baseline-Phase über 28 Tage mindestens 4 Episoden und ≥ 15 Tage mit Kopfschmerzen (mit mindestens 4 Stunden ununterbrochenen Kopfschmerzen) aufgetreten waren, wobei es sich bei mindestens 50 % der „Kopfschmerztage" um Tage mit Migräne/wahrscheinlicher Migräne handelte.

Siehe Tabelle 18

Obwohl die Studien nicht ausgelegt waren, um Unterschiede bei Untergruppen zu zeigen, schien der therapeutische Effekt bei der Untergruppe der männlichen Patienten (N = 188) und der nicht-kaukasischen Patienten (N = 137) geringer zu sein als in der gesamten Studienpopulation.

BLASENFUNKTIONSSTÖRUNGEN:

Überaktive Blase

Zwei doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, multizentrische, 24-wöchige klinische Studien der Phase 3 wurden bei Patienten mit überaktiver Blase mit den Symptomen Harninkontinenz, imperativer Harndrang und Pollakisurie durchgeführt. Insgesamt 1 105 Patienten, die mit mindestens einem anticholinergen Arzneimittel nicht ausreichend behandelt werden konn-

Tabelle 16: **Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkte**

	BOTOX 300 bis 400 Einheiten (ITT) (N = 233)	**Placebo (N = 235)**
Mittlere Veränderung bei den Plantarflexoren des Fußgelenkes ab Baseline auf der MAS-Skala		
Durchschnitt in Woche 4 und 6	−0,8*	−0,6
Mittlerer Wert des klinischen Gesamteindruckes des Prüfarztes		
Durchschnitt in Woche 4 und 6	0,9*	0,7
Mittlere Veränderung bei den Zehenflexoren auf der MAS-Skala		
FHaL Durchschnitt in Woche 4 und 6	−1,02*	−0,6
FDL Durchschnitt in Woche 4 und 6	−0,88	−0,77
Mittlere Veränderung bei den Plantarflexoren des Fußgelenkes ab Baseline auf der MAS-Skala für Patienten	**≥ 65 Jahre N = 60**	**≥ 65 Jahre N = 64**
Durchschnitt Woche 4 and 6	−0,7	−0,7

*Signifikant unterschiedlich zu Placebo ($p < 0.05$)

Tabelle 17: **Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkte**

	BOTOX (n = 58)	**Placebo n (n = 62)**	**p-Wert**
Mittlere AUC im MAS-Wert			
AUC (Tag 0 bis Woche 12)	−8,5	−5,1	0,006
Mittlere Veränderung ab Baseline im MAS-Wert			
Baseline	3,28	3,24	
Woche 1	−0,61	−0,52	0,222
Woche 4	−0,88	−0,43	< 0,001
Woche 6	−0,91	−0,47	< 0,001
Woche 8	−0,82	−0,43	< 0,001
Woche 12	−0,56	−0,40	0,240
Anteil der Responder*			
Woche 1	52,6 %	38,7 %	0,128
Woche 4	67,9 %	30,6 %	< 0,001
Woche 6	68,4 %	36,1 %	< 0,001
Woche 8	66,7 %	32,8 %	< 0,001
Woche 12	44,4 %	34,4 %	0,272

* Patienten mit einer Verbesserung von mindestens einem Grad im MAS-Wert im Vergleich zu Baseline

Tabelle 18

Mittlere Änderung in Woche 24 gegenüber Baseline	BOTOX N = 688	Placebo N = 696	p-Wert
Häufigkeit von Kopfschmerztagen	−8,4	−6,6	p < 0,001
Häufigkeit von Tagen mit mäßigen/ schweren Kopfschmerzen	−7,7	−5,8	p < 0,001
Häufigkeit von Tagen mit Migräne/ wahrscheinlicher Migräne	−8,2	−6,2	p < 0,001
% Patienten mit Reduktion der Kopfschmerztage um 50 %	47 %	35 %	p < 0,001
Kumulative Gesamtzahl der Kopfschmerzstunden an den Kopfschmerztagen	−120	−80	p < 0,001
Häufigkeit von Kopfschmerzepisoden	−5,2	−4,9	p = 0,009
Gesamtscores beim *Headache-Impact-Test* (HIT-6)	−4,8	−2,4	p < 0,001

ten (unzureichendes Ansprechen oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen), wurden zum Erhalt von entweder 100 Einheiten BOTOX (n = 557) oder Placebo (n = 548) randomisiert.

In beiden Studien wurden signifikante Verbesserungen durch BOTOX (100 Einheiten) zum primären Wirksamkeitsendpunkt in Woche 12 (der Ausgangswert war 5,49 für BOTOX und 5,39 für Placebo) im Vergleich zu Placebo bei der Änderung der täglichen Häufigkeit von Inkontinenzepisoden gegenüber Baseline festgestellt, einschließlich des Anteils der trockenen Patienten. Anhand der „Treatment Benefit Scale" war der Anteil der Patienten, die ein positives Ansprechen auf die Behandlung angaben (ihr Zustand war 'deutlich verbessert' oder 'verbessert'), in beiden Studien in der BOTOX-Gruppe signifikant höher als in der Placebogruppe. Des Weiteren wurden signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo bei der täglichen Häufigkeit von Miktionen, imperativem Harndrang und Nykturieepisoden festgestellt. Das pro Miktion entleerte Volumen war ebenfalls signifikant größer. Bei allen Symptomen der überaktiven Blase wurden ab Woche 2 signifikante Verbesserungen festgestellt.

Die Behandlung mit BOTOX war mit signifikanten Verbesserungen gegenüber Placebo bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden, gemessen anhand des „*Incontinence Quality of Life*" (I-QOL) Fragebogens (einschließlich Vermeidung und Verhaltenseinschränkungen, psychosoziale Auswirkungen und Verlegenheitsgefühl im sozialen Umfeld) und dem „*King's Health Questionnaire*" (KHQ) (einschließlich Auswirkungen der Inkontinenzbelastung, Einschränkungen im Alltag, sozialen Einschränkungen, körperlichen Einschränkungen, persönlichen Beziehungen, Gefühlszustand, Schlaf/Energie und Schweregrad/Bewältigungsstrategien).

Es wurde kein Gesamtunterschied bezüglich der Wirksamkeit nach der Behandlung mit BOTOX zwischen Patienten ≥ 65 Jahren und Patienten < 65 Jahren festgestellt.

Die Ergebnisse aus den zusammengefassten zulassungsrelevanten Studien sind in Tabelle 19 dargestellt.

Die mediane Ansprechdauer nach Behandlung mit BOTOX, auf Basis des Wunschs der Patienten nach erneuter Behandlung, betrug 166 Tage (ca. 24 Wochen). Bei Patienten, die auch noch an der offenen Verlängerungsstudie teilnahmen und nur mit BOTOX 100 Einheiten behandelt wurden (N = 438), betrug die mediane Dauer des Ansprechens, basierend auf dem Wunsch der Patienten um erneute Behandlung, 212 Tage (ca. 30 Wochen).

Obwohl in den 2 klinischen Studien der Phase 3 nur eine begrenzte Anzahl von Patienten unter 40 Jahren (n = 88; 8,0 %), nicht Kaukasier (n = 101; 9,1 %) und Männer (n = 135; 12,2 %) untersucht wurden, stützen die Daten in diesen Subgruppen einen positiven Behandlungseffekt.

Eine höhere Inzidenz an Nebenwirkungen wie Harnretention, Restharnmenge und Pollakisurie wurde bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Patienten beobachtet. Ergebnisse der co-primären Endpunkte bei Männern werden in Tabelle 20 auf Seite 17 dargestellt.

Tabelle 19: **Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bei Baseline und Änderung gegenüber Baseline bei den zusammengefassten zulassungsrelevanten Studien**

	BOTOX 100 Einheiten (n = 557)	Placebo (n = 548)	p-Wert
Tägliche Häufigkeit von Harninkontinenzepisoden*			
Mittlerer Baselinewert	5,49	5,39	
Mittlere Änderung in Woche 2	−2,85	−1,21	< 0,001
Mittlere Änderung in Woche 6	−3,11	−1,22	< 0,001
Mittlere Änderung in Woche 12[a]	**−2,80**	**−0,95**	**< 0,001**
Anteil der Patienten mit positivem Ansprechen auf die Behandlung anhand der „*Treatment Benefit Scale*" (%)			
Woche 2	64,4	34,7	< 0,001
Woche 6	68,1	32,8	< 0,001
Woche 12[a]	**61,8**	**28,0**	**< 0,001**
Tägliche Häufigkeit von Miktionsepisoden			
Mittlerer Baselinewert	11,99	11,48	
Mittlere Änderung in Woche 2	−1,53	−0,78	< 0,001
Mittlere Änderung in Woche 6	−2,18	−0,97	< 0,001
Mittlere Änderung in Woche 12[b]	**−2,35**	**−0,87**	**< 0,001**
Tägliche Häufigkeit von Harndrangepisoden			
Mittlerer Baselinewert	8,82	8,31	
Mittlere Änderung in Woche 2	−2,89	−1,35	< 0,001
Mittlere Änderung in Woche 6	−3,56	−1,40	< 0,001
Mittlere Änderung in Woche 12[b]	**−3,30**	**−1,23**	**< 0,001**
Gesamtscore „*Incontinence Quality of Life*"			
Mittlerer Baselinewert	34,1	34,7	
Mittlere Änderung in Woche 12[bc]	**+22,5**	**+6,6**	**< 0,001**
„*King's Health Questionnaire*": Rolleneinschränkungen			
Mittlerer Baselinewert	65,4	61,2	
Mittlere Änderung in Woche 12[bc]	**−25,4**	**−3,7**	**< 0,001**
„*King's Health Questionnaire*": Soziale Einschränkungen			
Mittlerer Baselinewert	44,8	42,4	
Mittlere Änderung in Woche 12[bc]	**−16,8**	**−2,5**	**< 0,001**

* Der Prozentsatz der trockenen Patienten (ohne Inkontinenz) bis Woche 12 betrug 27,1 % in der BOTOX-Gruppe und 8,4 % in der Placebogruppe. Der Prozentsatz der Patienten, die eine Reduktion der Inkontinenzepisoden um mindestens 75 % bzw. 50 % gegenüber Baseline erreichten, betrug 46,0 % bzw. 60,5 % in der BOTOX Gruppe verglichen mit 17,7 % bzw. 31,0 % in der Placebogruppe.

[a] Co-primäre Endpunkte

[b] Sekundäre Endpunkte

[c] Der im Voraus festgelegte geringste relevante Unterschied gegenüber Baseline betrug +10 Punkte für I-QOL und −5 Punkte für KHQ

Insgesamt wurden 839 Patienten (n = 758 Frauen; n = 81 Männer) in einer offenen Langzeitverlängerungsstudie untersucht. Die Patienten erreichten bei erneuter Behandlung ein konsistentes Ansprechen in allen Wirksamkeitsendpunkten. In der Untergruppe von 345 Patienten (n = 316 Frauen, n = 29 Männer), die die Woche 12 eines 3. Behandlungszyklus erreichten, hat die mittlere Reduktion der täglichen Häufigkeit von Harninkontinenzepisoden −3,07, −3,49 bzw. −3,49 nach der ersten, zweiten und dritten BOTOX 100 Einheiten Behandlung in Woche 12 betragen. Der entsprechende Anteil an Patienten mit einem positiven Ansprechen auf die Behandlung anhand der „Treatment Benefit Scale" hat 63,6 %, 76,9 % bzw. 77,3 % betragen.

In den zulassungsrelevanten Studien entwickelte keiner der 615 Patienten, von denen Proben analysiert wurden, neutralisierende Antikörper. Bei Patienten, von denen Proben aus den Zulassungsstudien der Phase 3 und der offenen Verlängerungsstudie analysiert wurden, entwickelten sich neutralisierende Antikörper bei 0 von 954 Patienten (0,0 %) während der Behandlung mit Dosen von 100 Einheiten BOTOX

und bei 3 von 260 Patienten (1,2 %) nach anschließender Behandlung mit mindestens einer Dosis von 150 Einheiten. Einer dieser drei Patienten zeigte einen anhaltenden klinischen Nutzen. Im Vergleich zur Gesamtpopulation, welche mit BOTOX behandelt wurde, hatten Patienten, die neutralisierende Antikörper entwickelten im Allgemeinen eine kürzere Ansprechdauer und erhielten infolgedessen häufigere Behandlungen (siehe Abschnitt 4.4).

Harninkontinenz bei Erwachsenen infolge neurogener Detrusorhyperaktivität

Klinische Zulassungsstudien der Phase 3

Zwei doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, multizentrische klinische Studien der Phase 3 wurden mit Patienten mit Harninkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität durchgeführt. Die Patienten entleerten ihre Blase entweder spontan oder mittels Katheter. In die Studien wurden insgesamt 691 Patienten mit Rückenmarksverletzungen oder Multipler Sklerose aufgenommen, die mit mindestens einem anticholinergen Wirkstoff nicht ausreichend behandelt werden konnten. Per Randomisierung erhielten diese Patienten entweder 200 Einheiten BOTOX (n = 227), 300 Einheiten BOTOX (n = 223) oder Placebo (n = 241).

In beiden Phase-3-Studien wurden signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo beim primären Wirksamkeitsparameter – Änderung der wöchentlichen Häufigkeit von Inkontinenzepisoden gegenüber Baseline – festgestellt. Dabei hatte BOTOX (200 und 300 Einheiten) zum primären Wirksamkeitszeitpunkt in Woche 6 Vorteile, einschließlich bei dem Anteil der trockenen Patienten. Es wurden signifikante Verbesserungen der urodynamischen Parameter, einschließlich Zunahme der maximalen zystometrischen Kapazität und Abnahme des maximalen Detrusordrucks während der ersten unwillkürlichen Detrusorkontraktion beobachtet. Des Weiteren wurden signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo bei von Patienten berichteten Inkontinenz-spezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualitäts-Scores festgestellt (gemessen mithilfe des I-QOL), welcher Vermeidung und Verhaltenseinschränkungen, psychosoziale Auswirkungen und Verlegenheitsgefühl im sozialen Umfeld einschließt. Bei BOTOX 300 Einheiten wurde kein zusätzlicher Nutzen gegenüber BOTOX 200 Einheiten festgestellt. BOTOX 200 Einheiten zeigte jedoch ein günstigeres Sicherheitsprofil.

Die Ergebnisse der zusammengefassten Zulassungsstudien werden in Tabelle 21 präsentiert.

Die mittlere Ansprechdauer in den zwei Zulassungsstudien betrug, basierend auf Bitten der Patienten um erneute Behandlung, 256 – 295 Tage (36 – 42 Wochen) in der Gruppe, die 200 Einheiten erhielt, verglichen mit 92 Tagen (13 Wochen) bei Placebo. Bei Patienten, die auch noch an der offenen Verlängerungsstudie teilnahmen und nur mit BOTOX 200 Einheiten behandelt wurden (N = 174), betrug die mediane Dauer des Ansprechens, basierend auf dem Wunsch der Patienten um erneute Behandlung, 253 Tage (ca. 36 Wochen).

Tabelle 20: **Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte bei Baseline und Änderung gegenüber Baseline in männlichen Patienten (bei den zusammengefassten zulassungsrelevanten Studien)**

	BOTOX 100 Einheiten (N = 61)	Placebo (N = 74)	p-Wert
Tägliche Häufigkeit von Harninkontinenzepisoden			
Mittlerer Baselinewert	5,61	4,33	
Mittlere Änderung in Woche 12	– 1,86	– 1,23	0,612
Anteil der Patienten mit positivem Ansprechen auf die Behandlung anhand der „*Treatment Benefit Scale*“ (%)			
Woche 12	40,7	25,4	0,060

Tabelle 21: **Primäre und sekundäre Endpunkte bei Baseline sowie Änderung gegenüber Baseline in zusammengefassten Zulassungsstudien**

	BOTOX 200 Einheiten (n = 227)	Placebo (n = 241)	p-Werte
Wöchentliche Häufigkeit von Harninkontinenz*			
Mittlerer Baselinewert	32,4	31,5	
Mittlere Änderung in Woche 2	– 17,7	– 9,0	p < 0,001
Mittlere Änderung in Woche 6[a]	**– 21,3**	**– 10,5**	**p < 0,001**
Mittlere Änderung in Woche 12	– 20,6	– 9,9	p < 0,001
Maximale zystometrische Kapazität (ml)			
Mittlerer Baselinewert	250,2	253,5	
Mittlere Änderung in Woche 6[b]	**+ 153,6**	**+ 11,9**	**p < 0,001**
Maximaler Detrusordruck während der 1. unwillkürlichen Detrusorkontraktion (cmH_2O)			
Mittlerer Baselinewert	51,5	47,3	
Mittlere Änderung in Woche 6[b]	**– 32,4**	**+ 1,1**	**p < 0,001**
Gesamtscore *Incontinence Quality of Life* Fragebogen[c,d]			
Mittlerer Baselinewert	35,37	35,32	
Mittlere Änderung in Woche 6[b]	**+ 25,89**	**+ 11,15**	**p < 0,001**
Mittlere Änderung in Woche 12	+ 28,89	+ 8,86	p < 0,001

* *Der Prozentsatz der trockenen Patienten (ohne Inkontinenz) während Woche 6 betrug 37 % in der Gruppe, die 200 Einheiten BOTOX erhielt und 9 % in der Placebogruppe. Der Prozentsatz der Patienten, die eine Reduktion der Inkontinenzepisoden um mindestens 75 % gegenüber Baseline erreichten, betrug 63 % bzw. 24 %. Der Prozentsatz der Patienten, die eine Reduktion um mindestens 50 % gegenüber Baseline erreichten, betrug 76 % bzw. 39 %.*

[a] *Primärer Endpunkt*

[b] *Sekundäre Endpunkte*

[c] *I-QOL Gesamtskala von 0 (größtmögliches Problem) bis 100 (überhaupt kein Problem).*

[d] *In den Zulassungsstudien betrug die vorgegebene minimal bedeutsame Differenz (engl.: minimally important difference (MID)) für den I-QOL Gesamtscore 8 Punkte, basierend auf MID-Schätzwerten von 4 – 11 Punkten, die bei Patienten mit neurogener Detrusorhyperaktivität berichtet wurden.*

Die Patienten erreichten bei erneuter Behandlung ein konsistentes Ansprechen in allen Wirksamkeitsendpunkten.

In den Zulassungsstudien entwickelte keiner der 475 Patienten mit neurogener Detrusorhyperaktivität, von denen Proben analysiert wurden, neutralisierende Antikörper. Bei Patienten, von denen im Arzneimittelentwicklungsprogramm (einschließlich der offenen Verlängerungsstudie) Proben analysiert wurden, entwickelten sich neutralisierende Antikörper bei 3 von 300 Patienten (1,0 %), die nur mit Dosen von BOTOX 200 Einheiten behandelt wurden und bei 5 von 258 Patienten (1,9 %) nach der Behandlung mit mindestens einer Dosis von 300 Einheiten. Vier dieser acht Patienten zeigten einen anhaltenden klinischen Nutzen. Im Vergleich zur Gesamtpopulation, welche mit BOTOX behandelt wurde, hatten Patienten, die neutralisierende Antikörper entwickelten im Allgemeinen eine kürzere Ansprechdauer und erhielten infolgedessen häufigere Behandlungen (siehe Abschnitt 4.4).

Studie nach Marktzulassung

Nach Marktzulassung wurde eine Placebokontrollierte, doppelblinde Studie bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) durchgeführt, die aufgrund einer neurogenen Detrusorhyperaktivität eine Harninkontinenz zeigten und die mit mindestens einem anticholinergen Wirkstoff nicht angemessen

behandelt werden konnten und zu Studienbeginn nicht katheterisiert waren. Diese Patienten wurden entweder auf BOTOX 100 Einheiten (n = 66) oder Placebo (n = 78) randomisiert.

Signifikante Verbesserungen des primären Wirksamkeitsparameters, der Veränderung der täglichen Häufigkeit von Inkontinenz-Episoden gegenüber Studienbeginn, wurden im Vergleich zu Placebo für BOTOX (100 Einheiten) zum primären Wirksamkeitszeitpunkt in Woche 6 beobachtet. Dazu zählte auch der Anteil der Patienten, bei denen eine Harninkontinenz nicht mehr auftrat. Es wurden signifikante Verbesserungen der urodynamischen Parameter und beim Inkontinenz–Lebensqualität-Fragebogen (I-QOL), welcher Vermeidung und Verhaltenseinschränkungen, psychosoziale Auswirkungen und Verlegenheitsgefühl im sozialen Umfeld einschließt, beobachtet.

Die Ergebnisse der Studie nach Marktzulassung werden nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabelle 22

Die mediane Dauer des Ansprechens in dieser Studie, basierend auf dem Wunsch der Patienten um erneute Behandlung, betrug 362 Tage (ca. 52 Wochen) in der mit BOTOX 100 Einheiten behandelten Gruppe im Vergleich zu 88 Tagen (ca. 13 Wochen) bei der Gruppe unter Placebo.

Tabelle 22: **Primäre und sekundäre Endpunkte zu Studienbeginn und Veränderung gegenüber Studienbeginn in der Studie nach Marktzulassung von BOTOX 100 Einheiten bei zu Studienbeginn nicht-katheterisierten MS-Patienten**

	BOTOX 100 Einheiten (N = 66)	**Placebo (N = 78)**	**p-Wert**
Tägliche Häufigkeit von Harninkontinenzepisoden*			
Mittelwert zu Studienbeginn	4,2	4,3	
Mittlere Veränderung in Woche 2	−2,9	−1,2	p < 0,001
Mittlere Veränderung in Woche 6[a]	**−3,3**	**−1,1**	**p < 0,001**
Mittlere Veränderung in Woche 12	−2,8	−1,1	p < 0,001
Maximale zystometrische Kapazität (ml)			
Mittelwert zu Studienbeginn	246,4	245,7	
Mittlere Veränderung in Woche 6[b]	**+127,2**	**−1,8**	**p < 0,001**
Maximaler Detrusordruck während der 1. unwillkürlichen Detrusorkontraktion (cmH_2O):			
Mittelwert zu Studienbeginn	35,9	36,1	
Mittlere Veränderung in Woche 6[b]	**−19,6**	**+3,7**	**p = 0,007**
Gesamtscore *Incontinence Quality of Life* Fragebogen[c, d]			
Mittelwert zu Studienbeginn	32,4	34,2	
Mittlere Veränderung in Woche 6[b]	**+40,4**	**+9,9**	**p < 0,001**
Mittlere Veränderung in Woche 12	+38,8	+7,6	p < 0,001

* *Der Prozentsatz der trockenen Patienten (ohne Inkontinenz) während Woche 6 betrug 53,0 % (100 Einheiten BOTOX-Gruppe) bzw. 10,3 % (Placebo-Gruppe)*

[a] *Primärer Endpunkt*

[b] *Sekundäre Endpunkte*

[c] *I-QOL Gesamtskala von 0 (größtmögliches Problem) bis 100 (überhaupt kein Problem).*

[d] *Die vorgegebene minimal bedeutsame Differenz (engl.: minimally important difference (MID)) für den I-QOL Gesamtscore betrug 11 Punkte, basierend auf MID-Schätzwerten von 4 – 11 Punkten, die bei Patienten mit neurogener Detrusorhyperaktivität berichtet wurden.*

Neurogene Detrusorhyperaktivität bei pädiatrischen Patienten

Eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische klinische Studie (191622-120) mit parallelen Gruppen wurde mit Patienten zwischen 5 und 17 Jahren mit Harninkontinenz infolge einer Detrusorhyperaktivität in Verbindung mit einer neurologischen Erkrankung, die saubere intermittierende Katheterisierung anwendeten, durchgeführt. Insgesamt waren es 113 Patienten (darunter 99 mit Neuralrohrdefekten wie Spina bifida, 13 mit Rückenmarksverletzungen und 1 mit Myelitis transversa), die auf mindestens einen anticholinergen Wirkstoff unzureichend ansprachen oder diesen nicht vertrugen. Diese Patienten wurden auf 50 Einheiten, 100 Einheiten oder 200 Einheiten randomisiert, wobei 6 Einheiten/kg Körpergewicht nicht überschritten wurden. Patienten, die aufgrund der maximal erlaubten 6 Einheiten/kg weniger als die randomisiert zugewiesene Dosis erhielten, wurden für die Auswertung der nächstgelegenen Dosisgruppe zugeordnet; N = 38, N = 45 und N = 30 für BOTOX 50 Einheiten, BOTOX 100 Einheiten bzw. BOTOX 200 Einheiten. Vor der Behandlung erhielten die Patienten eine Narkose entsprechend ihrem Alter und der am Studienzentrum üblichen Vorgehensweise. 109 Patienten (97,3 %) erhielten eine Vollnarkose oder Analogsedierung (erforderlich für Patienten < 12 Jahren) und 3 Patienten (2,7 %) erhielten eine Lokalanästhesie (nur für Patienten > 12 Jahren erlaubt).

Siehe Tabelle 23 auf Seite 19

Die mediane Dauer des Ansprechens in dieser Studie, basierend auf dem Wunsch der Patienten nach einer erneuten Behandlung, betrug 214 (31 Wochen), 169 (24 Wochen) und 207 Tage (30 Wochen) bei BOTOX 50 Einheiten, BOTOX 100 Einheiten bzw. BOTOX 200 Einheiten.

Von 99 pädiatrischen Patienten, die einen negativen Ausgangswert für bindende oder neutralisierende Antikörper und mindestens einen auswertbaren Wert nach dem Ausgangswert aus einer randomisierten Doppelblindstudie und einer Doppelblind-Verlängerungsstudie aufwiesen, entwickelte kein Patient neutralisierende Antikörper nach der Behandlung mit 50 bis 200 Einheiten BOTOX.

ERKRANKUNGEN DER HAUT UND MIT DER HAUT VERBUNDENE ERKRANKUNGEN:

Primäre Hyperhidrosis axillaris

Es wurde eine doppelblinde, multizentrische klinische Studie an Patienten mit persistierender bilateraler primärer Hyperhidrosis axillaris durchgeführt. Eine Hyperhidrosis axillaris lag vor, wenn bei einer Ausgangsmessung in Ruhe und bei Raumtemperatur pro Achsel über 5 Minuten mindestens 50 mg Schweiß spontan produziert wurden. 320 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder 50 Einheiten BOTOX (n = 242) oder Placebo (n = 78). Patienten wurden als auf die Therapie ansprechend definiert, wenn sie zumindest eine Reduzierung der Achselschweißproduktion um 50 % von der Ausgangsmessung zeigten. Am primären Endpunkt 4 Wochen nach den Injektionen sprachen in der BOTOX-Gruppe 93,8 % der Patienten im Vergleich zu 35,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (p < 0,001) auf die Behandlung an. Die Rate der auf die Therapie ansprechenden Patienten war in der BOTOX-Gruppe kontinuierlich an allen nachfolgenden Messpunkten bis zu 16 Wochen nach den Injektionen signifikant größer (p < 0,001) als in der Placebo-Gruppe.

In einer offenen Folgestudie wurden 207 geeignete Patienten eingeschlossen, die bis zu 3 BOTOX-Behandlungen erhielten. Insgesamt schlossen 174 Patienten die volle Dauer von 16 Monaten der zwei kombinierten Studien ab (4 Monate doppelblind und 12 Monate offene Nachfolgestudie). Die Ansprechrate 16 Wochen nach der ersten (n = 287), der zweiten (n = 123) und der dritten (n = 30) Behandlung war jeweils 85,0 %, 86,2 % und 80 %. Die mittlere Dauer der Wirkung basierend auf der Einzelbehandlung kombiniert mit der offenen Nachfolgestudie war 7,5 Monate nach der ersten Behandlung, jedoch hielt der Effekt bei 27,5 % der Patienten über ein Jahr oder länger an.

Die Erfahrung aus klinischen Prüfungen zur Anwendung von BOTOX bei primärer Hyperhidrosis axillaris bei Kindern im Alter zwischen 12 und 18 Jahren ist begrenzt. Eine einjährige, unkontrollierte Sicherheitsstudie bei wiederholter Gabe wurde bei US-amerikanischen pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 144) mit starker primärer Hyperhidrosis axillaris durchgeführt. Vornehmlich waren die Studienteilnehmer weiblich (86,1 %) und kaukasisch (82,6 %). Die Studienteilnehmer wurden mit einer Dosis von 50 Einheiten pro Achselhöhle bei einer Gesamtdosis von 100 Einheiten pro Patient und pro Behand-

Tabelle 23 **Ausgangswert und Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Bezug auf die tägliche Häufigkeit von Tages-Harninkontinenz-Episoden, das Urinvolumen beim ersten morgendlichen Katheterisieren und dem maximalen Detrusor-Druck während der Speicherphase (cmH_2O) in einer klinischen Doppelblindstudie mit parallelen Gruppen.**

	BOTOX 200 Einheiten (N = 30)	**BOTOX 100 Einheiten (N = 45)**	**BOTOX 50 Einheiten (N = 38)**	**p-Wert* BOTOX 200 vs. 50 Einheiten**	**p-Wert* BOTOX 100 vs. 50 Einheiten**
Tägliche Häufigkeit von Tages-Harninkontinenz-Episoden[a]					
Mittlerer Ausgangswert (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Mittlere Veränderung* in Woche 2	−1,1	−1,0	−1,2		
Mittlere Veränderung* in Woche 6** (95 % KI)	−1,3 (−1,8; −0,9)	−1,3 (−1,7; −0,9)	−1,3 (−1,7; −0,9)	0,9123	0,9949
Mittlere Veränderung* in Woche 12	−0,9	−1,4	−1,2		
Urinvolumen beim ersten morgendlichen Katheterisieren (ml)[b]					
Mittlerer Ausgangswert (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Mittlere Veränderung* in Woche 2	63,2	29,4	31,6		
Mittlere Veränderung* in Woche 6** (95 % KI)	87,5 (52,1; 122,8)	34,9 (7,9; 61,9)	21,9 (−7,2; 51,1)	0,0055	0,5117
Mittlere Veränderung* in Woche 12	45,2	55,8	12,9		
Maximaler Detrusor-Druck während der Speicherphase ($cm\ H_2O$)[b] Mittlerer Ausgangswert (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Mittlere Veränderung* in Woche 6** (95 % KI)	−27,3 (−36,4; −18,2)	−20,1 (−27,3; −12,8)	−12,9 (−20,4; −5,3)	0,0157	0,1737

KI = Konfidenzintervall

* Die mittlere Veränderung des Least-Square-Mittelwerts, das 95 % KI sowie die p-Werte basieren auf dem ANCOVA Modell mit dem Ausgangswert als Kovariable und der Behandlungsgruppe, dem Alter (< 12 Jahre oder ≥ 12 Jahre), den Tages-Harninkontinenz-Episoden zu Beginn (≤ 6 oder > 6) und der anticholinergen Therapie (ja/nein) zu Beginn als Faktoren.

** *Primärer Zeitpunkt*

[a] *Primärer Endpunkt*

[b] *Sekundärer Endpunkt*

lung behandelt. Es wurden jedoch keine Dosisfindungsstudien bei Jugendlichen durchgeführt, daher kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von BOTOX sind für diese Gruppe nicht abschließend untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffs:

In Untersuchungen an Ratten zur Verteilung des Toxins konnte nach Injektion für ^{125}I-markiertes Botulinum-Toxin Typ A eine langsame Diffusion in den M. gastrocnemius gezeigt werden, gefolgt von einer schnellen systemischen Metabolisierung und Ausscheidung im Harn. Die Halbwertzeit des markierten Materials betrug etwa 10 Stunden im Muskel. An der Injektionsstelle wurde Radioaktivität an große Protein-Moleküle gebunden. Im Plasma erfolgte die Bindung an kleine Moleküle, was auf einen schnellen systemischen Metabolismus schließen lässt. Innerhalb von 24 Stunden nach Applikation wurden 60 % der Radioaktivität über den Urin ausgeschieden. Das Toxin wird vermutlich von Proteasen metabolisiert und die Molekülkomponenten werden auf dem normalen Stoffwechselweg wiederverwertet.

Aufgrund der Beschaffenheit von Botulinum-Toxin Typ A wurden keine klassischen Resorptions-, Verteilungs-, Biotransformations- und Eliminationsuntersuchungen mit dem Wirkstoff durchgeführt.

Eigenschaften im Patienten:

Es wird angenommen, dass therapeutische BOTOX-Dosen wenig systemisch verteilt werden. In klinischen Studien konnte mit Hilfe der Einzelfaser-EMG-Technik für Muskeln, die entfernt von der Injektionsstelle lagen, eine erhöhte elektrophysiologische neuromuskuläre Aktivität gezeigt werden. Gleichzeitige klinische Befunde oder Symptome wurden nicht beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

Trächtige Mäuse, Ratten und Kaninchen erhielten während der Organogenese intramuskuläre Injektionen von BOTOX. Der NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level) in der Entwicklungsphase lag bei 4, 1 bzw. 0,125 Einheiten/kg Körpergewicht. Höhere Dosen führten zu verminderten fetalen Körpergewichten und/oder verzögerter Skelett-Ossifikation. Bei Kaninchen wurden Aborte beobachtet.

Fertilität und Reproduktion

Der NOEL-Wert lag – bezogen auf die Reproduktion – nach i.m. Injektion von BOTOX bei 4 Einheiten/kg bei männlichen Ratten und bei 8 Einheiten/kg bei weiblichen Ratten. Höhere Dosierungen waren mit einer dosisabhängigen Verminderung der Fertilität verbunden. Sofern eine Befruchtung stattfand, traten bei von männlichen oder weiblichen behandelten Ratten gezeugten bzw. empfangenen Embryos keine unerwünschten Ereignisse hinsichtlich der Anzahl oder der Lebensfähigkeit auf.

Andere Untersuchungen

Zusätzlich zur Reproduktionstoxikologie wurden die folgenden präklinischen Studien zur Sicherheit von BOTOX durchgeführt: akute Toxizität, chronische Toxizität, lokale Verträglichkeit, Mutagenität, Antigenität sowie Verträglichkeit mit menschlichem Blut. Für klinisch relevante Dosen konnte in diesen Studien kein spezielles Risiko für den Menschen nachgewiesen werden.

In einer Studie, in der juvenile Ratten ab dem 21. postnatalen Tag 3 Monate lang jede zweite Woche eine intramuskuläre In-

jektion von BOTOX in den Dosen 8, 16 oder 24 Einheiten/kg erhielten, wurden Veränderungen der Knochengröße/-geometrie in Verbindung mit einer verminderten Knochendichte und Knochenmasse beobachtet, die mit der Nichtnutzung der Gliedmaßen, mangelnder Muskelkontraktion und einer reduzierten Körpergewichtszunahme einhergingen. Die Veränderungen waren bei der niedrigsten getesteten Dosis weniger schwerwiegend, mit Anzeichen von Reversibilität bei allen Dosisstufen. Die Dosis, bei der keine unerwünschten Wirkungen bei juvenilen Tieren beobachtet wurden (8 Einheiten/kg), ist ähnlich der maximalen Dosis für Erwachsene (400 Einheiten) und niedriger als die maximale pädiatrische Dosis (340 Einheiten) auf Basis des Körpergewichts (kg).
In Ratten wurde nach einer einmaligen Injektion von < 50 Einheiten/kg BOTOX in den M. detrusor vesicae keine systemische Toxizität festgestellt. Um eine versehentliche Injektion zu simulieren, wurde Affen eine einzelne Dosis BOTOX (ca. 7 Einheiten/kg) in die prostatische Urethra und das proximale Rektum, die Samenblase und die Harnblasenwand oder den Uterus (ca. 3 Einheiten/kg) injiziert, ohne dass es zu unerwünschten klinischen Wirkungen kam. In einer 9-monatigen Studie zu wiederholten Verabreichungen in den Detrusormuskel (4 Injektionen) wurde Ptosis bei 24 Einheiten/kg und Mortalität bei Dosen ≥ 24 Einheiten/kg beobachtet. Muskelfaserdegeneration/-regeneration wurde in der Skelettmuskulatur von Tieren beobachtet, die 24 Einheiten/kg oder mehr erhielten. Diese myopathischen Wirkungen wurden als sekundäre Wirkungen der systemischen Exposition interpretiert. Darüber hinaus wurde bei einem Tier, das 12 Einheiten/kg erhielt, Muskelfaserdegeneration beobachtet. Die Läsionen bei diesem Tier waren minimaler Ausprägung und wurden als nicht mit klinischen Manifestationen assoziiert betrachtet. Es konnte nicht mit Sicherheit bestimmt werden, ob diese mit der BOTOX-Behandlung in Zusammenhang standen. Die Dosis von 12 Einheiten/kg entspricht einer 3-mal höheren BOTOX Exposition als die klinisch empfohlene Dosis von 200 Einheiten für Harninkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität (basierend auf einer Person mit 50 kg Körpergewicht).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Albumin vom Menschen
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Studien zur Wirksamkeit haben gezeigt, dass das Arzneimittel nach Rekonstitution bis zu 5 Tage bei 2 °C – 8 °C gelagert werden kann.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C) oder im Gefrierschrank lagern (– 5 °C bis – 20 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus ungefärbtem Glas Typ I, Sollkapazität 5 ml (BOTOX 50) und 10 ml (BOTOX 100 und BOTOX 200), mit Stopfen aus Chlorobutylgummi und Aluminium-Bördelkappe.

Jede Packung enthält 1, 2, 3, 6 oder 10 (nur BOTOX 50 und BOTOX 100) Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Rekonstitution des Flascheninhalts und das Aufziehen der Spritze ist über plastikbeschichteten Papiertüchern durchzuführen, um evtl. Spritzer aufzufangen.

BOTOX darf nur mit einer sterilen unkonservierten isotonischen Kochsalzlösung (0,9 % Natriumchloridlösung zur Injektion) rekonstituiert werden. Eine vorgeschriebene Menge Lösungsmittel wird mit einer Spritze aufgezogen. Siehe Abschnitt 4.2 für die Verdünnungsanleitung.

Wenn verschiedene Größen von BOTOX Durchstechflaschen während einer Behandlungssitzung angewendet werden, muss darauf geachtet werden, die korrekte Menge an Lösungsmittel zur Auflösung einer bestimmten Anzahl von Einheiten pro 0,1 ml zu verwenden. Die zuzugebende Menge Lösungsmittel ist für BOTOX 50 Allergan-Einheiten, BOTOX 100 Allergan-Einheiten und BOTOX 200 Allergan-Einheiten verschieden und jede Spritze ist entsprechend zu kennzeichnen.

Da BOTOX durch Blasenbildung oder ähnlich heftige Bewegungen denaturiert wird, muss die Kochsalzlösung vorsichtig in die Durchstechflasche hineingegeben werden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn in der Flasche kein Unterdruck vorhanden ist, der das Lösungsmittel aus der Spritze ansaugt. Die BOTOX-Lösung ist klar, farblos bis schwach gelblich und frei von Partikeln. Sie muss vor Anwendung visuell auf Klarheit und Partikelfreiheit geprüft werden. Die rekonstituierte BOTOX-Lösung in der Durchstechflasche kann vor Anwendung bis zu 24 Stunden im Kühlschrank (bei 2 °C – 8 °C) gelagert werden. Das Datum und die Uhrzeit der Auflösung sollten auf dem Etikett vermerkt werden. Falls BOTOX für die Injektion in den Detrusor in einer Spritze weiter verdünnt wird, muss es sofort verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur für den Einmal-Gebrauch bestimmt und nicht verwendete Reste der Injektionslösung müssen verworfen werden.

Zur sicheren Entsorgung sind nicht verwendete Durchstechflaschen mit einer kleinen Menge Wasser zu rekonstituieren und anschließend zu autoklavieren. Verwendete Durchstechflaschen und Spritzen sowie verschüttetes Material sind zu autoklavieren bzw. das restliche BOTOX ist mit verdünnter Hypochloritlösung (0,5 %) 5 Minuten lang zu inaktivieren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Limited
70 Sir John Rogerson's Quay
D02 R296 Dublin 2
Irland
Postadresse:
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

Örtlicher Vertreter:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

BOTOX 50 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
74281.00.00

BOTOX 100 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
55006.00.00

BOTOX 200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
80457.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

BOTOX 50 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Datum der Erteilung der Zulassung:
28.04.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.10.2020

BOTOX 100 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.08.2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.10.2020

BOTOX 200 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Datum der Erteilung der Zulassung:
29.03.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.10.2020

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt