BOTOX 50 Allergan-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Botulinumtoxin * Typ A, 50 Allergan-Einheiten/ Durchstechflasche.

* aus Clostridium botulinum

Botulinumtoxin-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.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BOTOX ist indiziert zur Behandlung von:

Neurologische Erkrankungen:

- Fokale Spastizität in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre oder älter sind.
- Fokale Spastizität des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten.
- Fokale Spastizität des Fußgelenkes bei erwachsenen Schlaganfallpatienten (siehe Abschnitt 4.4).
- Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien.
- Zervikale 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

Botulinumtoxin-Einheiten sind nicht von einem Präparat auf andere übertragbar. Die in Allergan-Einheiten empfohlenen Dosierungen unterscheiden sich von denen anderer Botulinumtoxin-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. (Für weitere Informationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von BOTOX bei Kindern und Jugendlichen unterhalb des in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Alters sind für die jeweiligen Indikationen nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Blepharospasmus/hemifazialer Spasmus	12 Jahre
Zervikale Dystonie	12 Jahre
Fokale Spastizität in Verbindung mit einer paediatrischen Zerebralparese	2 Jahre
Spastizität der oberen und unteren Extremitäten nach Schlaganfall	18 Jahre
Chronische Migräne	18 Jahre
Überaktive Blase und neurogene Detrusorhyperaktivität	18 Jahre
Primäre Hyperhidrosis axillaris	12 Jahre (begrenzte Erfahrungen bei Jugendlichen

	zwischen 12 und 17 Jahren)

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 steriler 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Injektionslösung rekonstituiert werden. Eine vorgeschriebene Menge Lösungsmittel (siehe Verdünnungstabelle unten) wird mit einer Spritze aufgezogen.
Dieses Arzneimittel ist nur für den Einmal-Gebrauch bestimmt und nicht verwendete Reste der Injektionslösung müssen verworfen werden.
Hinsichtlich Hinweisen zur Handhabung und Entsorgung der Durchstechflaschen siehe Abschnitt 6.6.
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 (9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung zur Injektion) in eine Durchstechflasche mit 50 Einheiten	Zugegebene Menge Lösungsmittel (9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung zur Injektion) in eine Durchstechflasche mit 100 Einheiten	Zugegebene Menge Lösungsmittel (9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung 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

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 0,9%iger unkonservierter Natriumchloridlösung und mischen Sie den Inhalt jeder Durchstechflasche 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 Natriumchloridlösung muss verworfen werden.
Verdünnungsanleitung für eine Durchstechflasche mit 100 Einheiten:
Rekonstituieren Sie eine Durchstechflasche mit 100 Einheiten BOTOX mit 10 ml 0,9%iger unkonservierter Natriumchloridlösung 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 der Spritze erfolgen. Ungenutzte Natriumchloridlösung muss verworfen werden.
Verdünnungsanleitung für eine Durchstechflasche mit 200 Einheiten:
- Rekonstituieren Sie eine Durchstechflasche mit 200 Einheiten BOTOX mit 8 ml 0,9%iger unkonservierter Natriumchloridlösung 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 0,9%igen, unkonservierten Natriumchloridlösung 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 Natriumchloridlösung 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 0,9%iger unkonservierter

Natriumchloridlösung 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 je 6 ml der 0,9%igen unkonservierten Natriumchloridlösung 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 Natriumchloridlösung muss verworfen werden.

Verdünnungsanleitung für zwei Durchstechflaschen mit 100 Einheiten:
- Rekonstituieren Sie zwei Durchstechflaschen à 100 Einheiten BOTOX mit je 6 ml 0,9%iger unkonservierter Natriumchloridlösung und mischen Sie den Inhalt der Durchstechflaschen vorsichtig
- 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 je 6 ml der 0,9%igen unkonservierten Natriumchloridlösung 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 Natriumchloridlösung muss verworfen werden.

Verdünnungsanleitung für eine Durchstechflasche mit 200 Einheiten:
- Rekonstituieren Sie eine Durchstechflasche mit 200 Einheiten BOTOX mit je 6 ml 0,9%iger unkonservierter Natriumchloridlösung 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 je 8 ml der 0,9%igen unkonservierten Natriumchloridlösung 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 Natriumchloridlösung 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 bei infantiler Zerebralparese

Empfohlene Nadel: Sterile 23-26 G/0,60-0,45 mm Nadel.

Applikationshinweise: Sie wird als geteilte Dosis in einzelnen Injektionen in den medialen bzw. lateralen Muskelkopf des betroffenen M. gastrocnemius verabreicht.

Empfohlene Dosis: Hemiplegie: Die anfänglich empfohlene Dosis beträgt 4 Einheiten/kg Körpergewicht in die betroffene Extremität.

Diplegie: Die anfänglich empfohlene Dosis beträgt 6 Einheiten/kg Körpergewicht, die zwischen den betroffenen Gliedmaßen aufgeteilt wird.

Maximale Gesamtdosis: 200 Einheiten.

Zusätzliche Informationen: Eine klinische Besserung tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Injektion ein. Wiederholungsinjektionen sollten erst gegeben werden, wenn die therapeutische Wirkung der vorangegangenen Injektionen abgeklungen ist, jedoch nicht häufiger als alle drei Monate. Möglicherweise lässt sich das Dosierungsschema so anpassen, dass ein Behandlungsintervall von wenigstens 6 Monaten erreicht werden kann.

Fokale Spastizität der oberen Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall

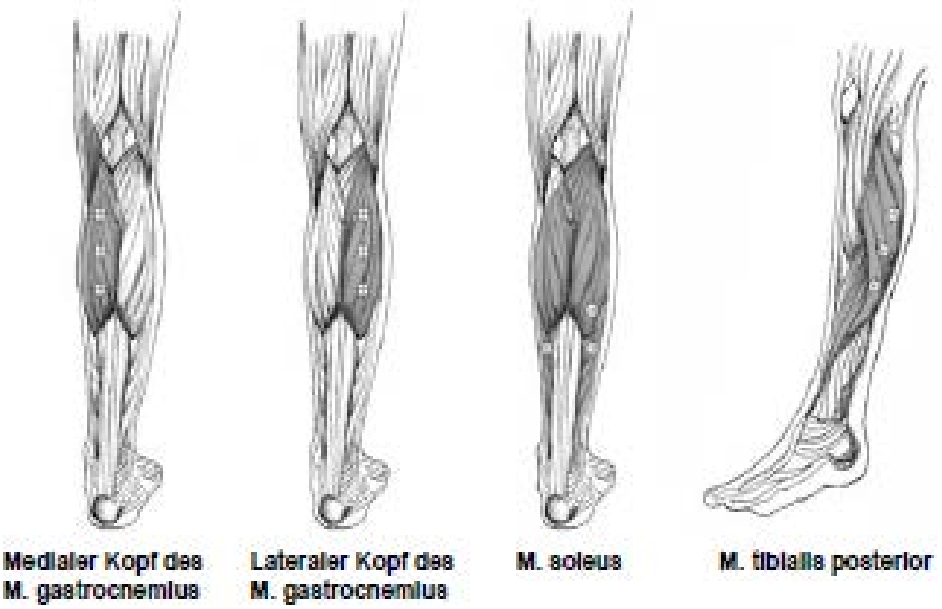
Empfohlene Nadel: Sterile 25, 27 oder 30 G Nadel. Die Länge der Nadel sollte entsprechend der Lage und Tiefe des Muskels gewählt werden.

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

Empfohlene Dosis: 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.
In kontrollierten klinischen Studien wurden folgende Dosen angewendet:

Muskel	***Gesamtdosis; Anzahl Injektionsstellen***
Flexor digitorum profundus	15 – 50 Einheiten; 1 – 2 Injektionsstellen
Flexor digitorum sublimis	15 – 50 Einheiten; 1 – 2 Injektionsstellen
Flexor carpi radialis	15 – 60 Einheiten; 1 – 2 Injektionsstellen
Flexor carpi ulnaris	10 – 50 Einheiten; 1 – 2 Injektionsstellen
Adductor pollicis	20 Einheiten; 1 – 2 Injektionsstellen
Flexor pollicis longus	20 Einheiten; 1 – 2 Injektionsstellen

Maximale Gesamtdosis: In kontrollierten und offenen, nicht kontrollierten klinischen Studien wurden Dosen zwischen 200 und 240 Einheiten, die zwischen ausgewählten Muskeln verteilt wurden, pro Behandlung angewendet. Wiederholungsinjektionen sollten erst nach 12 Wochen vorgenommen werden.
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 offenen, nicht kontrollierten 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. 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
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 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 unteren Extremitäten bei Erwachsenen:



Empfohlene Dosis: Die empfohlene Dosis für die Behandlung der das Fußgelenk betreffenden Spastizität der unteren Extremitäten bei Erwachsenen beträgt 300 Einheiten, aufgeteilt auf 3 Muskeln.
Dosierung von BOTOX nach Muskel bei Spastizität der unteren Extremitäten bei Erwachsenen:

Muskel	***Empfohlene Dosis*** ***Gesamtdosis; Anzahl Injektionsstellen***
M. gastrocnemius Medialer Kopf Lateraler Kopf	 75 Einheiten; 3 Injektionsstellen 75 Einheiten; 3 Injektionsstellen

M. soleus	75 Einheiten; 3 Injektionsstellen
M. tibialis posterior	75 Einheiten; 3 Injektionsstellen

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 im Allgemeinen 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.

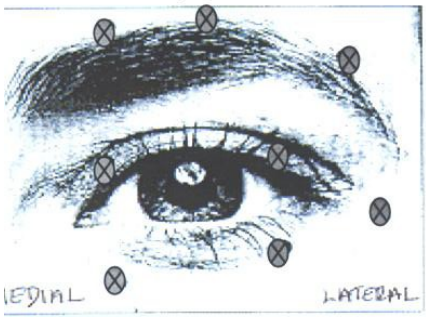
Applikationshinweise: Eine EMG-Ableitung ist nicht erforderlich.

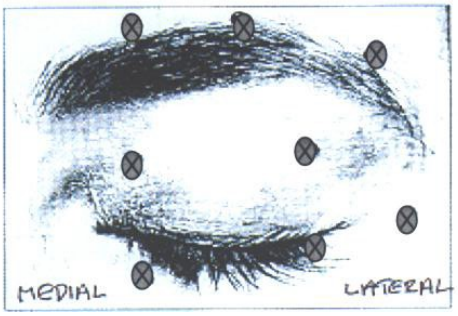
Empfohlene Dosis: Die empfohlene Initialdosis beträgt 1,25 – 2,5 Einheiten. Die Injektionen erfolgen in den medialen und lateralen M. orbicularis oculi des Oberlids und den lateralen M. orbicularis oculi des Unterlids. Weitere Injektionen in die Augenbrauengegend, in den lateralen M. orbicularis und 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.

Zusätzliche Informationen: Injektionen in die Nähe des M. levator palpebrae superioris sollten vermieden werden, um so das Auftreten einer Ptosis gering zu halten. Aufgrund der Diffusion der Botulinumtoxin Typ A Lösung in den M. obliquus inferior 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 verantwortlich 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.

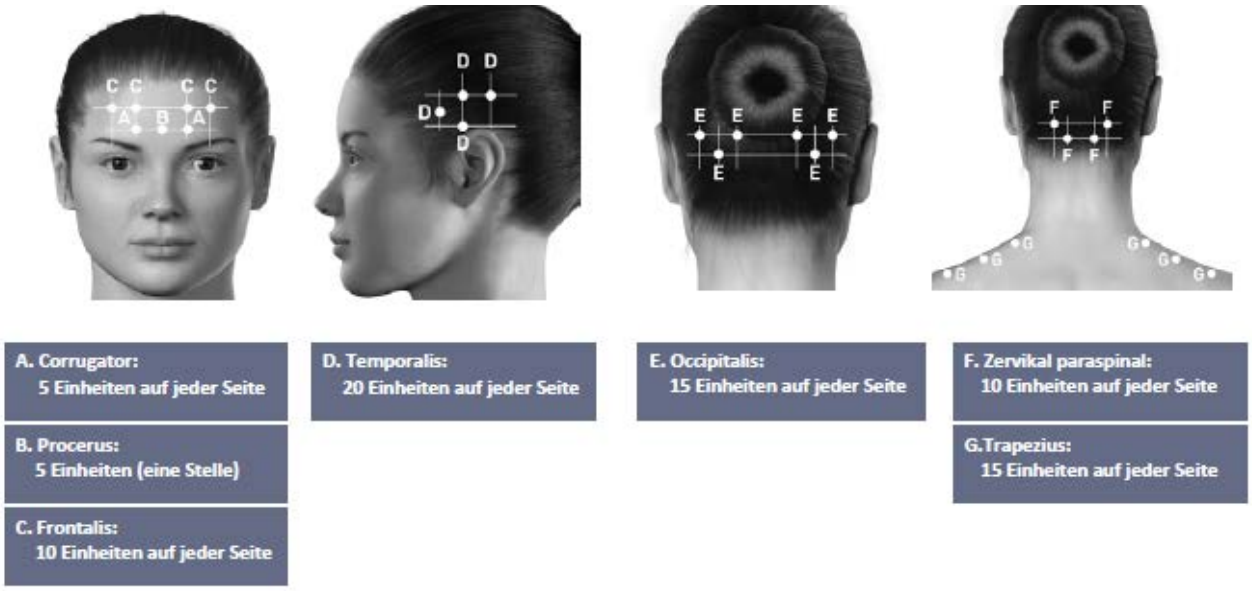
Treten bei der Isolation der einzelnen Muskeln Schwierigkeiten auf, sollten die Injektionen mit elektromyographischer Unterstützung durchgeführt werden.

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

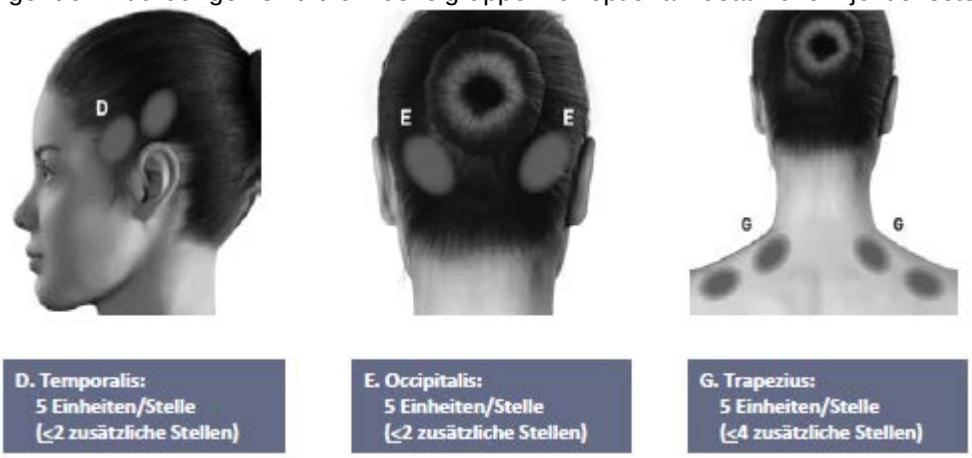
In initialen kontrollierten Studien zur Untersuchung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei zervikaler Dystonie wurden Dosen von 140 – 280 Einheiten pro Behandlung eingesetzt. In aktuelleren Untersuchungen wurde eine Dosierung von 95 – 360 Einheiten (mit einer ungefähren mittleren Dosis von 240 Einheiten) 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 Erfolg 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 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 den folgenden Abbildungen sind die Injektionsstellen angegeben:



In den folgenden Abbildungen 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
Kopf-/Nackenbereich	***Gesamtdosis (Anzahl Injektionsstellen[a])***
Corrugator[b]	10 Einheiten (2 Stellen)
Procerus	5 Einheiten (1 Stelle)

Frontalis[b]	20 Einheiten (4 Stellen)
Temporalis[b]	40 Einheiten (8 Stellen) bis zu 50 Einheiten (bis zu 10 Stellen)
Occipitalis[b]	30 Einheiten (6 Stellen) bis zu 40 Einheiten (bis zu 8 Stellen)
Zervikale paraspinale Muskelgruppe[b]	20 Einheiten (4 Stellen)
Trapezius[b]	30 Einheiten (6 Stellen) bis zu 50 Einheiten (bis zu 10 Stellen)
Gesamtdosierungsbereich:	***155 Einheiten bis 195 Einheiten*** ***31 bis 39 Injektionsstellen***

[a] 1 intramuskuläre Injektionsstelle = 0,1 ml = 5 Einheiten BOTOX
[b] 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 absetzen. 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.

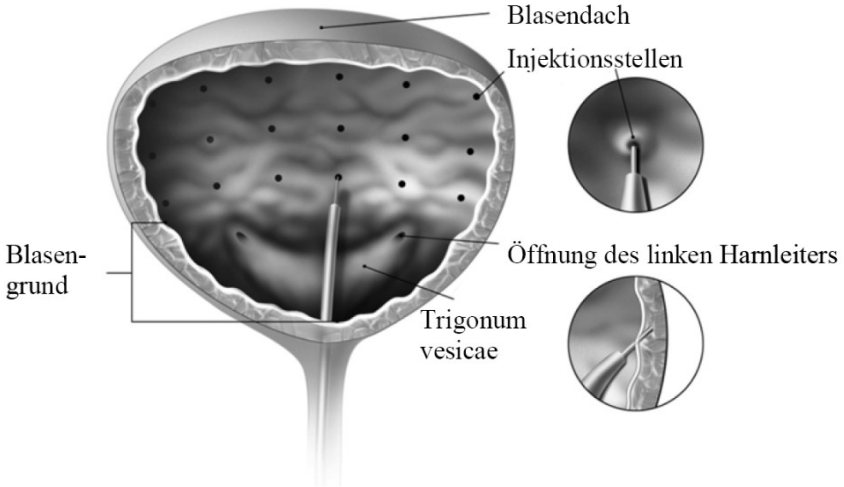
Überaktive Blase

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 unten). 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.



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]). Diese darf jedoch nicht vor Ablauf von 3 Monaten ab der vorhergehenden Blaseninjektion erfol-

gen.

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 mittlere Wirkdauer in klinischen Phase-3-Studien betrug 256 – 295 Tage für BOTOX 200 Einheiten). 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 auseinander liegenden 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 Botulinumtoxin 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 Therapieversagens, 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.

4.3 Gegenanzeigen

BOTOX darf nicht angewendet werden

- bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Botulinumtoxin 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.

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 Botulinumtoxin 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 enger Überwachung bei Patienten mit subklinischen oder klinischen Anzeichen 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 können u.U. eine erhöhte Sensibilität für Stoffe wie in BOTOX haben, 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 Botulinumtoxin-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, dass sofort der Arzt zu verständigen ist, 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 irgendwelchen 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 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 einer solchen Reaktion dürfen keine weiteren Injektionen mit BOTOX verabreicht werden und es ist eine geeignete medikamentöse Therapie, z.B. mit Epinephrin, unverzüglich 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 Botulinumtoxin Injektion ist nicht nachgewiesen. Die Berichte über Vorkommnisse bei Kindern betrafen vorwiegend Patienten mit infantiler Zerebralparese, die gegen Spastizität behandelt wurden.
Die Bildung Botulinumtoxin Typ A neutralisierender Antikörper kann die Wirksamkeit einer BOTOX Behandlung durch Inaktivierung der biologischen Aktivität des Toxins vermindern. Die Ergebnisse einiger Studien 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 Botulinumtoxinen) 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.
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Die Unbedenklichkeit 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 Botulinumtoxin 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 bei 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 in Verbindung mit infantiler Zerebralparese und Spastizität des Fußgelenkes, 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 des Fußgelenkes 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. Außerdem 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 Ashword 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 des Fußgelenkes 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 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 Botulinumtoxin 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 Botulinumtoxin in den M. orbicularis kann zu cornealer Belastung, anhaltendem Epitheldefekt und Hornhautulzeration führen, insbesondere bei Patienten mit Störun-

gen 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 Botulinumtoxins 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 Unbedenklichkeit und Wirksamkeit zur Kopfschmerzprophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne (Kopfschmerzen an weniger als 15 Tagen pro Monat) oder chronischen Spannungskopfschmerzen sind nicht nachgewiesen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von BOTOX bei Patienten mit medikamenteninduzierten 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 das Restharnvolumen 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 Botulinumtoxin durch Aminoglykosidantibiotika, Spectinomycin oder andere Arzneimittel, die auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken (z. B. neuromuskuläre Blocker), potenziert 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 Botulinumtoxin vor Abklingen der Wirkung eines zuvor verabreichten Botulinumtoxins angewendet wird.
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Wechselwirkungen mit klinischer Relevanz wurden nicht berichtet.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Botulinumtoxin 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 Botulinumtoxin 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% der Patienten mit Blepharospasmus, bei 28% der Patienten mit zervikaler Dystonie, bei 17% mit infantiler Zerebralparese, 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 zur Harninkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität betrug die Inzidenz 32% bei der Erstbehandlung und sank auf 18% bei der zweiten Behandlung. 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 Botulinumtoxin 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 Botulinumtoxin wurden auch Fieber und grippeähnliche Symptome berichtet.

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

Sehr häufig	mehr als 1 Behandelter von 10
Häufig	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten	weniger als 1 Behandelter von 10.000

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

Neurologische Erkrankungen:

Fokale Spastizität in Zusammenhang mit infantiler Zerebralparese

Organsystemklasse	***Bevorzugter Terminus***	***Häufigkeit***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Virusinfektion, Ohrinfektion	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Störung des Gangbildes, Parästhesie	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten	Häufig
Erkrankungen der Niere und	Harninkontinenz	Häufig

Harnwege		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sturz	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein, Schmerzen an der Injektionsstelle, Asthenie	Häufig

Fokale Spastizität der oberen Extremitäten im Zusammenhang mit Schlaganfall

Organsystemklasse	***Bevorzugter Terminus***	***Häufigkeit***
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen und Insomnie	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Muskelhypertonus	Häufig
	Hypoästhesie, Kopfschmerzen, Parästhesie, Unkoordiniertheit, Amnesie	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, orale Parästhesie	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ekchymose, Purpura	Häufig
	Dermatitis, Pruritus, Exanthem	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten, Muskelschwäche	Häufig
	Arthralgie, Bursitis	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Blutung an der Einstichstelle, Irritation an der Injektionsstelle	Häufig
	Asthenie, Schmerzen, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Unwohlsein, peripheres Ödem	Gelegentlich

Einige der gelegentlich berichteten Nebenwirkungen können krankheitsbedingt sein.

Fokale Spastizität der unteren Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall

Organsystemklasse	***Bevorzugter Terminus***	***Häufigkeit***
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Muskelsteifheit	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Häufig

In klinischen Studien, in denen Patienten wegen ihrer Spastizität der unteren Extremitäten behandelt wurden, lag die Inzidenz von Stürzen bei 5,9% in der BOTOX-Gruppe und bei 5,3% in der Placebo-Gruppe.
Im allgemeinen Sicherheitsprofil konnte bei Dosiswiederholung keine Veränderung beobachtet werden.

Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und Dystonien

Organsystemklasse	***Bevorzugter Terminus***	***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

Zervikale Dystonie

Organsystemklasse	***Bevorzugter Terminus***	***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

Chronische Migräne

Organsystemklasse	***Bevorzugter Terminus***	***Häufigkeit***
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, 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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dysphagie	Gelegentlich

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

Organsystemklasse	***Bevorzugter Terminus***	***Häufigkeit***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Sehr häufig
	Bakteriurie	Häufig
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Dysurie	Sehr häufig
	Harnverhalt, Restharnvolumen*, Pollakisurie, Leukozyturie	Häufig

* erhöhtes Restharnvolumen nach erfolgter Entleerung, das keine Katheterisierung erfordert

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 Unbedenklichkeitsprofil 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 Unbedenklichkeitsprofils.

Harninkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität

Organsystemklasse	***Bevorzugter Terminus***	***Häufigkeit***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche, Muskelkrämpfe	Häufig
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Harnverhalt	Sehr häufig
	Hämaturie*, Dysurie*, Blasendivertikel	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Störung des Gangbildes	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Autonome Dysreflexie*, Sturz	Häufig

* mit dem Eingriff in Zusammenhang stehende unerwünschte Wirkungen

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 Harnverhalt 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).

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

Erkrankungen der Haut und mit der Haut verbundene Erkrankungen:
Primäre Hyperhidrosis axillaris

Organsystemklasse	***Bevorzugter Terminus***	***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

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.

Organsystemklasse	***Bevorzugter Terminus***
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
Erkrankungen des Auges	Engwinkelglaukom (nach Behandlung von Blepharospasmus), Strabismus, verschwommenes Sehen, Sehstörungen

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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Denervierungsatrophie, Unwohlsein, Fieber

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Überdosierung von BOTOX ist ein relativer Begriff und abhängig von Dosierung, Injektionsstelle sowie den zugrundeliegenden 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 Botulinumtoxin 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 Wirkung
Nach der Injektion erfolgt initial eine hoch-affine 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.
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 Unbedenklichkeit

Neurologische Erkrankungen:

Fokale Spastizität der unteren Extremitäten in Zusammenhang mit Schlaganfall

Eine 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 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:
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

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 aus zwei klinischen Phase-3-Studien sind in nachfolgender Tabelle dargestellt. Zwei BOTOX-Behandlungen wurden 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.

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

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 1105 Patienten, die mit mindestens einem anticholinergen Arzneimittel nicht ausreichend behandelt werden konnten (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 unten dargestellt:

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

Die mediane Ansprechdauer nach Behandlung mit BOTOX, auf Basis des Wunschs der Patienten nach erneuter Behandlung, betrug 166 Tage (ca. 24 Wochen).

Obwohl in den zwei 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 Harnverhalt, Restharnvolumen und Pollakisurie wurde bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Patienten beobachtet. Ergebnisse der co-primären Endpunkte bei Männern werden unten dargestellt:

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

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.

Harninkontinenz bei neurogener Detrusorhyperaktivität

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 Base-

line - 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 nachstehend präsentiert:

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 (cm H_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) bis 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 bis 11 Punkten, die bei Patienten mit neurogener Detrusorhyperaktivität berichtet wurden.

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.

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.

Erkrankungen der Haut und mit der Haut verbundene Erkrankungen:

Primäre Hyperhidrosis axillaris

Es wurde eine doppel-blinde, 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 doppel-blind 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% bzw. 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 Behandlung behandelt. Es wurden jedoch keine Dosisfindungsstudien bei Jugendlichen durchgeführt, daher kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit 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 Botulinumtoxin 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 Botulinumtoxin Typ A wurden keine klassischen Resorptions-, Verteilungs-, Biotransformations- und Eliminationsuntersuchungen mit dem Wirkstoff durchgeführt.

Verteilung des Wirkstoffs 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. Es wird empfohlen, eine maximale Dosis von 300 Einheiten (dies entspricht 6 Einheiten/kg für eine Person von 50 kg Körpergewicht) pro Behandlung nicht zu überschreiten. Aus der Literatur ist für juvenile Affen bei intramuskulärer Applikation eine LD_{50} von 39 Einheiten/kg Körpergewicht bekannt.
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 Wirkung haben gezeigt, dass das Arzneimittel nach Rekonstitution bis zu 5 Tage bei 2°C – 8°C gelagert werden kann.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung im Verantwortungsbereich des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung (etc.) hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C), oder im Gefrierschrank lagern (bei -5 °C oder darunter).
Lagerungsbedingungen des rekonstituierten 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 Sicherheitsverschluss aus Aluminium.
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 steriler 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Injektionslösung 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 Natriumchloridlösung vorsichtig in die Durchstechflasche injiziert 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

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Irland

8. Zulassungsnummer

2–00358

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. November 2009

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.