

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BOTOX,  
200 Allerganeenheden,  
poeder voor oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Botulinumtoxine\* type A, 200 Allerganeenheden per injectieflacon.

\* van *Clostridium botulinum*

Botulinumtoxine-eenheden van verschillende producten zijn niet onderling uitwisselbaar.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Wit poeder.

BOTOX verschijnt als een dunne witte afzetting die op de bodem van de injectieflacon moeilijk zichtbaar kan zijn.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

BOTOX is geïndiceerd voor de behandeling van:

#### Neurologische aandoeningen:

BOTOX is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van:

- **Focale spasticiteit** van de enkel en voet bij ambulante **pediatrische patiënten met hersenverlamming**, van twee jaar of ouder als aanvulling op revalidatietherapie.
- **Focale spasticiteit** van de pols en hand bij **volwassen patiënten na een beroerte**.
- **Focale spasticiteit** van de enkel en de voet bij **volwassen patiënten na een beroerte** (zie rubriek 4.4).
- **Blefarospasme, hemifaciale spasme** en geassocieerde focale dystonieën.
- **Cervicale dystonie** (torticollis spastica).
- Symptoomverlichting bij volwassenen die voldoen aan de criteria voor **chronische migraine** (elke maand op 15 of meer dagen hoofdpijn, waarvan er op ten minste 8 dagen sprake is van migraine) bij patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op of die intolerant zijn voor profylactische medicatie (zie rubriek 4.4).

#### Blaasaandoeningen:

- **Idiopathische overactieve blaas** met symptomen van urine-incontinentie, aandrang en frequentie bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op of die intolerant zijn voor anticholinergische medicatie.
- Urine-incontinentie bij volwassenen met **een neurogene detrusoroveractiviteit** als gevolg van een stabiel subcervicaal ruggenmergletsel of multiple sclerose.

#### Huid- en huidgerelateerde aandoeningen:

- Aanhoudende ernstige primaire **hyperhidrose van de oksels**, die de dagelijkse activiteiten belemmert en resistent is tegen een plaatselijke behandeling.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Botulinumtoxine-eenheden van verschillende producten zijn niet onderling uitwisselbaar. De aanbevolen dosering voor Allerganeenheden (E) is niet dezelfde als die van andere preparaten van botulinumtoxine.

Chronische migraine moet worden vastgesteld door neurologen en BOTOX mag uitsluitend worden toegediend onder toezicht van neurologen die gespecialiseerd zijn in de behandeling van chronische migraine.

### *Oudere patiënten*

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

### *Pediatrische patiënten*

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

De beschikbare gegevens bij pediatrie populaties worden beschreven in rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1 zoals weergegeven in onderstaande tabel.

• Blefarospasme/hemifaciale spasme	12 jaar (zie rubriek 4.4 en 4.8)
• Cervicale dystonie	12 jaar (zie rubriek 4.4 en 4.8)
• Focale spasticiteit bij kinderen	2 jaar (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8)
• Primaire hyperhidrose van de oksels	12 jaar (beperkte ervaring bij adolescenten tussen 12 en 17 jaar, zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1)
• Neurogene detrusoroveractiviteit bij kinderen	5-17 jaar (zie rubriek 4.8 en 5.1)
• Overactieve blaas bij kinderen	12-17 jaar (zie rubriek 4.8 en 5.1)

### **De volgende informatie is belangrijk:**

**Als u bij één injectieprocedure verschillende maten van injectieflacons BOTOX gebruikt, moet u goed opletten dat u de juiste hoeveelheid verdunningsmiddel gebruikt om een bepaald aantal eenheden per 0,1 ml te bereiden. De hoeveelheid verdunningsmiddel verschilt tussen BOTOX 50 Allerganeenheden, BOTOX 100 Allerganeenheden en BOTOX 200 Allerganeenheden. Elke injectiespuit moet worden voorzien van een correct etiket.**

BOTOX mag alleen gereconstitueerd worden met een steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie). De juiste hoeveelheid

verduunningsmiddel (zie de onderstaande verdunningstabel) moet in een injectiespuit worden getrokken.

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

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

Verdunningstabel voor injectieflacons BOTOX 50, 100 en 200 Allerganeenheden voor alle indicaties behalve blaasaandoeningen:

	Injectieflacon van 50 eenheden	Injectieflacon van 100 eenheden	Injectieflacon van 200 eenheden
Uiteindelijke dosis (eenheden per 0,1 ml)	Hoeveelheid verdunningsmiddel (steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie)) toegevoegd aan een injectieflacon van 50 eenheden	Hoeveelheid verdunningsmiddel (steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie)) toegevoegd aan een injectieflacon van 100 eenheden	Hoeveelheid verdunningsmiddel (steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie)) toegevoegd aan een injectieflacon van 200 eenheden
20 eenheden	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 eenheden	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 eenheden	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 eenheden	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 eenheden	4 ml	8 ml	n.v.t

**Overactieve blaas:**

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

**Verdunningsinstructies bij gebruik van twee injectieflacons van 50 eenheden:**

- Los twee injectieflacons van 50 eenheden BOTOX op, elk met 5 ml steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie) en meng dit voorzichtig.
- Trek de 5 ml uit elke injectieflacon in één injectiespuit van 10 ml.

Dit resulteert in een injectiespuit van 10 ml die in totaal 100 eenheden gereconstitueerde BOTOX bevat. Gebruik de oplossing onmiddellijk na reconstitutie in de injectiespuit. Gooi de niet-gebruikte zoutoplossing weg.

**Verdunningsinstructies bij gebruik van een injectieflacon van 100 eenheden:**

- Los een injectieflacon van 100 eenheden BOTOX op met 10 ml steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie) en meng dit voorzichtig.
- Trek de 10 ml uit de injectieflacon in een injectiespuit van 10 ml.

Dit resulteert in een injectiespuit van 10 ml die in totaal 100 eenheden gereconstitueerde BOTOX bevat. Gebruik de oplossing onmiddellijk na reconstitutie in de injectiespuit. Gooi de niet-gebruikte zoutoplossing weg.

**Verdunningsinstructies bij gebruik van een injectieflacon van 200 eenheden:**

- Los een injectieflacon van 200 eenheden BOTOX op met 8 ml steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie) en meng dit voorzichtig.
- Trek 4 ml uit de injectieflacon in een injectiespuit van 10 ml.
- Voltooi de reconstitutie door 6 ml steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie) toe te voegen aan de injectiespuit van 10 ml en dit voorzichtig te mengen.

Dit resulteert in een injectiespuit van 10 ml die in totaal 100 eenheden gereconstitueerde BOTOX bevat. Gebruik de oplossing onmiddellijk na reconstitutie in de injectiespuit. Gooi de niet-gebruikte zoutoplossing weg.

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

#### **Urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit:**

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

#### **Verdunningsinstructies bij gebruik van vier injectieflacons van 50 eenheden:**

- Los vier injectieflacons van 50 eenheden BOTOX op, elk met 3 ml steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie) en meng dit voorzichtig.
- Trek 3 ml uit de eerste injectieflacon en 1 ml uit de tweede injectieflacon in een injectiespuit van 10 ml.
- Trek 3 ml uit de derde injectieflacon en 1 ml uit de vierde injectieflacon in een injectiespuit van 10 ml.
- Trek de resterende 2 ml uit de tweede en vierde injectieflacon in een derde injectiespuit van 10 ml.
- Voltooi de reconstitutie door 6 ml steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie) toe te voegen aan elk van de drie injectiespuiten van 10 ml en meng dit voorzichtig.

Dit resulteert in drie injectiespuiten van 10 ml die in totaal 200 eenheden gereconstitueerde BOTOX bevatten. Gebruik de oplossing onmiddellijk na reconstitutie in de injectiespuit. Gooi de niet-gebruikte zoutoplossing weg.

#### **Verdunningsinstructies bij gebruik van twee injectieflacons van 100 eenheden:**

- Los twee injectieflacons van 100 eenheden BOTOX op, elk met 6 ml steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie) en meng dit voorzichtig.
- Trek 4 ml uit elke injectieflacon in elk van de twee injectiespuiten van 10 ml.
- Trek de resterende 2 ml uit elke injectieflacon in een derde injectiespuit van 10 ml.
- Voltooi de reconstitutie door 6 ml steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie) toe te voegen aan elk van de drie injectiespuiten van 10 ml en meng dit voorzichtig.

Dit resulteert in drie injectiespuiten van 10 ml die in totaal 200 eenheden gereconstitueerde BOTOX bevatten. Gebruik de oplossing onmiddellijk na reconstitutie in de injectiespuit. Gooi de niet-gebruikte zoutoplossing weg.

#### **Verdunningsinstructies bij gebruik van een injectieflacon van 200 eenheden:**

- Los een injectieflacon van 200 eenheden BOTOX op met 6 ml steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie) en meng dit voorzichtig.
- Trek 2 ml uit de injectieflacon in elk van drie injectiespuiten van 10 ml.
- Voltooi de reconstitutie door 8 ml steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie) toe te voegen aan elk van de injectiespuiten van 10 ml en meng dit voorzichtig.

**Dit resulteert in drie injectiespuiten van 10 ml die in totaal 200 eenheden gereconstitueerde BOTOX bevatten. Gebruik de oplossing onmiddellijk na reconstitutie in de injectiespuit. Gooi de niet-gebruikte zoutoplossing weg.**

### Wijze van toediening

Raadpleeg de specifieke richtlijnen voor elke indicatie die hieronder wordt beschreven. BOTOX mag alleen worden toegediend door artsen met de juiste kwalificaties en met ervaring in de behandeling en het gebruik van de benodigde apparatuur.

De algemeen geldende optimale dosisniveaus en het aantal injectieplaatsen per spier werden niet voor alle indicaties vastgesteld. In die gevallen moet de arts individuele behandelingschema's opstellen. De optimale dosisniveaus moeten door middel van titratie worden bepaald maar de aanbevolen maximale dosis mag niet worden overschreden.

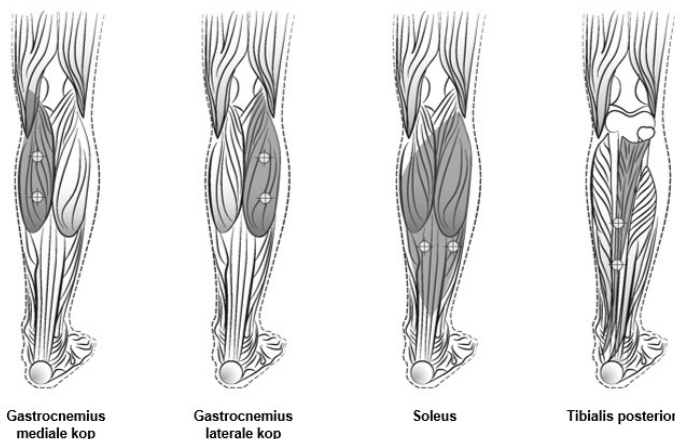
### NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN:

#### *Focale spasticiteit van het onderste ledemaat bij pediatrische patiënten*

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

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

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



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

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

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

\* niet hoger dan een totale dosis van 150 eenheden

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

**Maximale totale dosis:**

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

**Bijkomende informatie:**

De behandeling met BOTOX is niet bedoeld ter vervanging van de gebruikelijke standaard van zorgvalidatie. Gewoonlijk wordt een klinische verbetering gezien binnen de eerste twee weken na injectie. Herhaal behandelingen kunnen toegediend worden wanneer het klinisch effect van een vorige injectie vermindert, maar niet frequenter dan iedere 3 maanden.

*Focale spasticiteit van de bovenste ledematen als gevolg van een beroerte bij volwassenen*

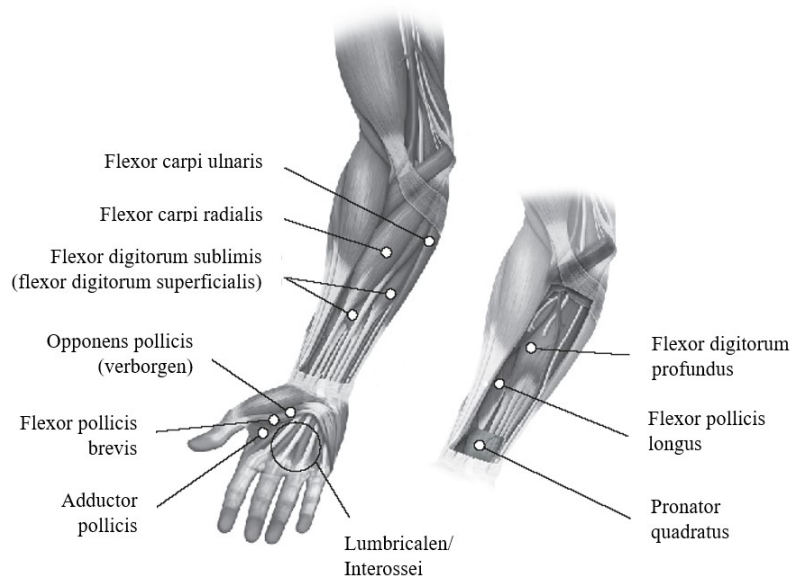
**Aanbevolen naald:**

Steriele naald met maatvoering 25, 27 of 30. De naaldlengte moet worden bepaald op basis van de locatie en diepte van de spier.

**Richtlijn voor toediening:**

Het kan nuttig zijn om de betrokken spieren te lokaliseren met behulp van elektromyografie of zenuwstimulatietechnieken of echografie. Injectie van BOTOX op meerdere plaatsen resulteert in een gelijkmatiger contact met de bezenuwingszones van de spier, wat vooral nuttig is in grotere spieren.

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



**Aanbevolen dosis:**

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

De juiste dosering en het aantal injectieplaatsen dienen individueel te worden bepaald op basis van de grootte, het aantal en de ligging van de betrokken spieren, de ernst van de spasticiteit, de aanwezigheid van plaatselijke spierzwakte en de respons van de patiënt op de vorige behandeling.

<b>Spier</b>	<b>Aanbevolen dosering; Aantal plaatsen</b>
Onderarm Pronator quadratus	10 – 50 eenheden; 1 plaats
Pols Flexor carpi radialis Flexor carpi ulnaris	15 – 60 eenheden; 1-2 plaatsen 10 – 50 eenheden; 1-2 plaatsen
Vingers/hand Flexor digitorum profundus Flexor digitorum sublimis/superficialis Lumbricales* Interossei*	15 – 50 eenheden; 1-2 plaatsen 15 – 50 eenheden; 1-2 plaatsen 5 – 10 eenheden; 1 plaats 5 – 10 eenheden; 1 plaats
Duim Adductor pollicis Flexor pollicis longus Flexor pollicis brevis Opponens pollicis	20 eenheden; 1-2 plaatsen 20 eenheden; 1-2 plaatsen 5 – 25 eenheden; 1 plaats 5 – 25 eenheden; 1 plaats

\*Wanneer zowel lumbricales en/of interossei worden geïnjecteerd, is de aanbevolen maximale dosis 50 eenheden per hand.

**Meer informatie:**

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden de patiënten gedurende 12 weken na een enkele behandeling gevolgd. Verbetering in spiertonus trad op binnen twee weken en het maximale effect was meestal na vier tot zes weken merkbaar. In een open-label vervolgonderzoek werden de meeste patiënten opnieuw geïnjecteerd na een interval van 12 tot 16 weken, wanneer het effect op de spiertonus was afgenomen. Deze patiënten kregen maximaal vier injecties toegediend met een maximale cumulatieve dosis van 960 eenheden in de loop van 54 weken. Als de behandelend arts dit wenselijk acht, kunnen herhaaldoses worden toegediend wanneer het effect van een vorige injectie is afgenomen, niet eerder dan 12 weken na de vorige injectie. Afhankelijk van de ernst en aard van de spierspasticiteit op het moment van de herhaalinjectie kan het nodig zijn om de dosis van BOTOX aan te passen en andere spieren te behandelen. De laagste doeltreffende dosis moet worden gebruikt.

*Focale spasticiteit van de onderste ledematen als gevolg van een beroerte bij volwassenen*

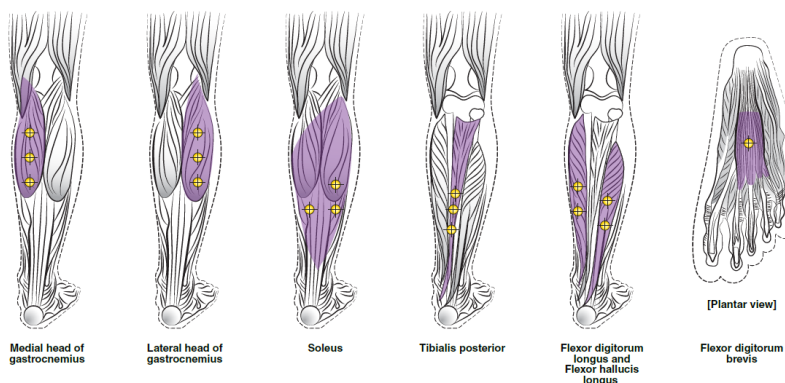
**Aanbevolen naald:**

Steriele naald met maatvoering 25, 27 of 30. De naaldlengte moet worden bepaald op basis van de locatie en diepte van de spier.

**Richtlijn voor toediening:**

Het kan nuttig zijn om de betrokken spieren te lokaliseren met behulp van elektromyografie of zenuwstimulatietechnieken. Injectie van BOTOX op meerdere plaatsen resulteert in een gelijkmatiger contact met de bezenuwingszones van de spier, wat vooral nuttig is in grotere spieren.

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



**Aanbevolen dosis:**

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

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

Spier	Aanbevolen dosis Totale dosering; aantal plaatsen
Gastrocnemius	
Mediale kop	75 eenheden; 3 plaatsen
Laterale kop	75 eenheden; 3 plaatsen



Soleus	75 eenheden; 3 plaatsen
Tibialis posterior	75 eenheden; 3 plaatsen
Flexor hallucis longus	50 eenheden; 2 plaatsen
Flexor digitorum longus	50 eenheden; 2 plaatsen
Flexor digitorum brevis	25 eenheden; 1 plaats

**Meer informatie:**

Als de behandelend arts dit wenselijk acht, moet een herhaalinjectie bij de patiënt worden overwogen wanneer het klinische effect van een vorige injectie is afgenomen, maar dit mag niet eerder dan 12 weken na de vorige injectie plaatsvinden.

*Blefarospasme/hemifaciale spasme*

**Aanbevolen naald:**

Steriele naald met maatvoering van 27 tot 30 en naaldlengte van 0,40 tot 0,30 mm.

**Richtlijn voor toediening:**

Elektromyografie is niet nodig.

**Aanbevolen dosis:**

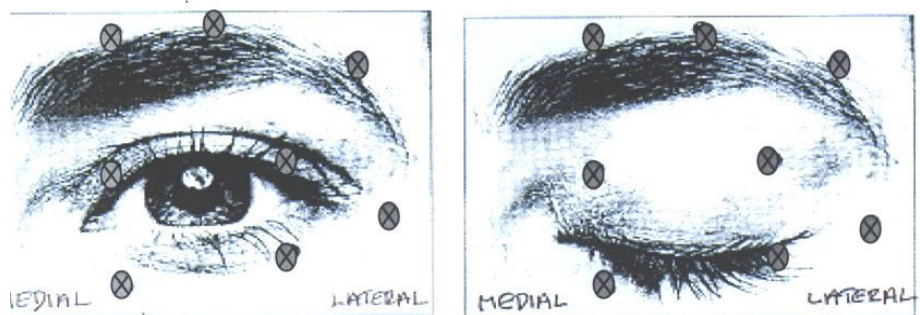
De aanbevolen eerste dosis is 1,25-2,5 eenheden geïnjecteerd in de mediale en laterale orbicularis oculi van het bovenste ooglid en de laterale orbicularis oculi van het onderste ooglid. Andere plaatsen rond de wenkbrauw, de laterale orbicularis en het bovenste gedeelte van het gelaat kunnen eveneens worden geïnjecteerd als spasmen op die plaatsen het zicht belemmeren.

**Maximale totale dosis:**

De eerste dosis mag niet hoger zijn dan 25 eenheden per oog. Bij het behandelen van blefarospasme mag de totale dosering niet hoger liggen dan 100 eenheden per 12 weken.

**Meer informatie:**

Injecteer niet in de buurt van m. levator palpebrae superioris want dit kan leiden tot de complicatie ptosis. Als u niet injecteert in het mediale gedeelte van het onderste ooglid, beperkt u de diffusie naar de m. obliquus inferior, waardoor de kans op diplopie kleiner wordt. De volgende schema's geven de mogelijke injectieplaatsen weer:



Doorgaans is het aanvankelijke effect van de injecties binnen drie dagen merkbaar en is dit één tot twee weken na de behandeling het grootst. Het effect van elke behandeling houdt ongeveer drie maanden aan, waarna de behandeling zo nodig kan worden herhaald. Bij vervolgbehandelingen kan de dosis worden verdubbeld als de respons op de eerste behandeling onvoldoende wordt geacht. Een injectie van meer dan 5 eenheden per plaats levert echter weinig

voordelen op. Normaal gesproken is er geen extra voordeel te behalen door vaker dan iedere drie maanden te behandelen.

Patiënten met hemifaciaal spasme of aandoeningen van de VIIe zenuw moeten worden behandeld zoals voor unilateraal blefarospasme, waarbij andere aangetaste gezichtsspieren (bijv. de m. zygomaticus maior, de m. orbicularis oris) waar nodig worden geïnjecteerd.

### *Cervicale dystonie*

**Aanbevolen naald:** Steriele naald van een gepast formaat (meestal maatvoering 25 tot 30/naaldlengte 0,50 tot 0,30 mm).

**Richtlijn voor toediening:** In klinische onderzoeken werd bij de behandeling van cervicale dystonie BOTOX geïnjecteerd in de m. sternocleidomastoideus, m. levator scapulae, m. scalenus, m. splenius capitis, m. semispinalis, m. longissimus en/of m. trapezius. Deze lijst is niet volledig aangezien elke spier die betrokken is bij de positie van het hoofd kan zijn aangetast en dus eventueel moet worden behandeld.

De spiermassa en de ernst van hypertrofie of atrofie zijn bepalend bij de selectie van de juiste dosis. Spieractiveringspatronen kunnen bij cervicale dystonie spontaan wijzigen zonder dat de klinische toestand van dystonie verandert.

Als de afzonderlijke spieren moeilijk te isoleren zijn, moet u de injecties toedienen via elektromyografie.

**Aanbevolen dosis:** Er mogen tijdens de eerste behandelronde in totaal niet meer dan 200 eenheden worden geïnjecteerd, waarbij aanpassingen in de volgende rondes plaatsvinden op basis van de eerste respons.

In de eerste gecontroleerde klinische onderzoeken waarin de veiligheid en werkzaamheid voor cervicale dystonie werd beoordeeld, werd gereconstitueerde BOTOX toegediend in doses van 140 tot 280 eenheden. In recentere onderzoeken werden doses toegediend van 95 tot 360 eenheden (gemiddeld ongeveer 240 eenheden). Zoals bij elke behandeling met geneesmiddelen moet de startdosis voor een nieuwe patiënt de laagste doeltreffende dosis zijn. Op één plaats mogen niet meer dan 50 eenheden worden toegediend. Er mogen niet meer dan 100 eenheden worden ingespoten in de m. sternocleidomastoideus. Om de incidentie van dysfagie te beperken, mag m. sternocleidomastoideus niet bilateraal worden geïnjecteerd.

**Maximale totale dosis:** Per sessie mogen in totaal niet meer dan 300 eenheden worden ingespoten. Het optimale aantal injectieplaatsen is afhankelijk van de grootte van de spier. Een behandelingsinterval van minder dan 10 weken wordt niet aanbevolen.

**Meer informatie:** Doorgaans is klinische verbetering merkbaar in de eerste twee weken na injectie. Doorgaans is de klinische verbetering ongeveer zes weken na injectie het duidelijkst. De duur van de gunstige effecten die in klinische onderzoeken werd gemeld, schommelde sterk (van 2 tot 33 weken), met een gemiddelde van ongeveer 12 weken.

## Chronische migraine

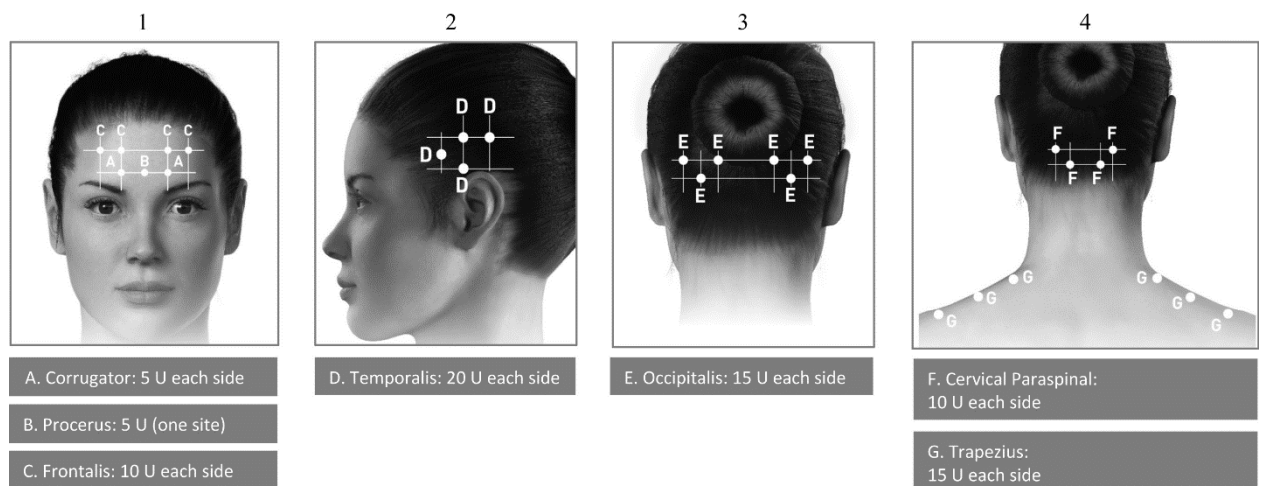
### Aanbevolen naald:

Steriele naald met maatvoering van 30 en naaldlengte van 1,27 cm.

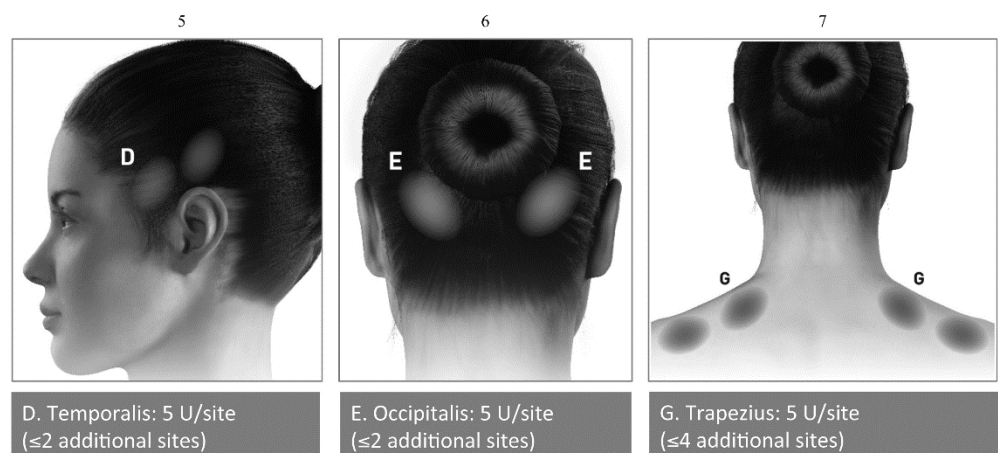
### Richtlijn voor toediening:

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

De volgende schema's geven de injectieplaatsen weer:



De volgende schema's geven de aanbevolen spiergroepen aan voor eventueel extra injecties:



### Aanbevolen dosis:

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

Dosering van BOTOX per spier voor chronische migraine:

	Aanbevolen dosis
<b>Hoofd/nek</b>	<b>Totale dosering (aantal plaatsen<sup>a</sup>)</b>
Corrugator <sup>b</sup>	10 eenheden (2 plaatsen)
Procerus	5 eenheden (1 plaats)
Frontalis <sup>b</sup>	20 eenheden (4 plaatsen)
Temporalis <sup>b</sup>	40 eenheden (8 plaatsen) tot 50 eenheden (maximaal 10 plaatsen)
Occipitalis <sup>b</sup>	30 eenheden (6 plaatsen) tot 40 eenheden (maximaal 8 plaatsen)
Cervicale paraspinale spiergroep <sup>b</sup>	20 eenheden (4 plaatsen)
Trapezius <sup>b</sup>	30 eenheden (6 plaatsen) tot 50 eenheden (maximaal 10 plaatsen)
<b>Totaal dosisbereik:</b>	<b>155 tot 195 eenheden 31 tot 39 plaatsen</b>

<sup>a</sup> 1 IM injectieplaats = 0,1 ml = 5 eenheden BOTOX

<sup>b</sup> Dosis bilateraal toegediend

**Meer informatie:** Het aanbevolen schema voor herhaling van de behandeling is om de 12 weken.

**BLAASAANDOENINGEN:**

De patiënten mogen geen urineweginfectie hebben op het tijdstip van de behandeling. Profylactische antibiotica moeten 1-3 dagen vóór de behandeling, op de behandeldag en 1-3 dagen na de behandeling worden toegediend.

Het wordt aanbevolen dat patiënten ten minste 3 dagen vóór de injectieprocedure het gebruik van anti-aggregantia stopzetten. Patiënten die anticoagulantia nemen, moeten aandachtig worden gevolgd om het risico op bloedingen te verlagen.

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

*Overactieve blaas*

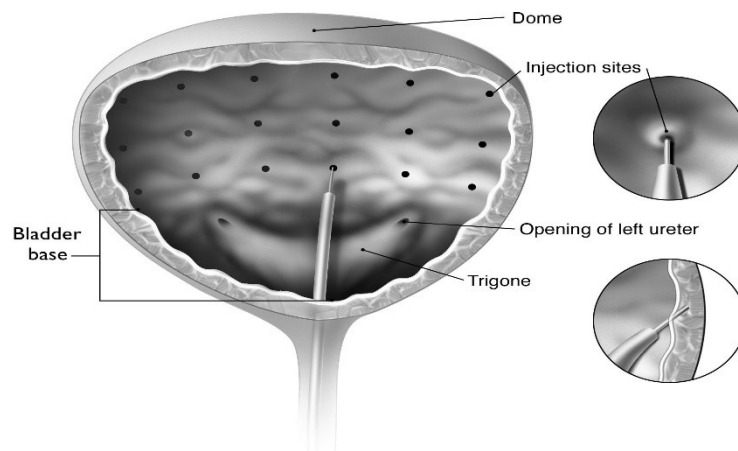
**Aanbevolen naald:** U kunt een flexibele of starre cystoscoop gebruiken. De injectienaald moet vóór de start van de injecties worden gevuld (volgezogen) met ongeveer 1 ml gereconstitueerde BOTOX (afhankelijk van de lengte van de naald) om eventuele lucht te verwijderen.

**Richtlijn voor toediening:** Vóór de injectie kan in de blaas een verdund lokaal anestheticum, met of zonder sedatie, worden toegediend, volgens de richtlijnen van het ziekenhuis. Als een lokaal anestheticum wordt toegediend, moet de blaas worden gedraineerd en gespoeld met een fysiologische zoutoplossing voordat de behandeling wordt voortgezet.

Gereconstitueerde BOTOX (100 eenheden/10 ml) wordt via een flexibele of starre cystoscoop in de detrusorspier geïnjecteerd, waarbij het trigonium en de basis van de blaas worden vermeden. De blaas moet worden gevuld met voldoende zoutoplossing voor een

goede zichtbaarheid tijdens de injecties, maar een te sterke distensie van de blaas moet worden vermeden.

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



**Aanbevolen dosis:** De aanbevolen dosis is 100 eenheden BOTOX als injecties van 0,5 ml (5 eenheden) verdeeld over 20 plaatsen in de detrusor.

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

#### *Urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit*

**Aanbevolen naald:** U kunt een flexibele of starre cystoscoop gebruiken. De injectienaald moet vóór de start van de injecties worden gevuld (volgezogen) met ongeveer 1 ml (afhankelijk van de lengte van de naald) om eventuele lucht te verwijderen.

**Richtlijn voor toediening:** Vóór de injectie kan in de blaas een verdund lokaal anestheticum (met of zonder sedatie) of algemene anesthesie worden toegediend, volgens de richtlijnen van het ziekenhuis. Als een lokaal anestheticum wordt toegediend, moet de blaas worden gedraineerd en gespoeld met een fysiologische zoutoplossing voordat de behandeling wordt voortgezet.

Gereconstitueerde BOTOX (200 eenheden/30 ml) wordt via een flexibele of starre cystoscoop in de detrusorspier geïnjecteerd, waarbij het trigonium en de basis van de blaas worden vermeden. De

blaas moet worden gevuld met voldoende zoutoplossing voor een goede zichtbaarheid tijdens de injecties, maar een te sterke distensie van de blaas moet worden vermeden.

De naald moet ongeveer 2 mm in de detrusor worden gestoken en er moeten 30 injecties van telkens 1 ml worden gegeven (totaal volume 30 ml) op ongeveer 1 cm van elkaar (zie bovenstaande afbeelding). Bij de laatste injectie moet ongeveer 1 ml steriele fysiologische zoutoplossing worden geïnjecteerd zodat de volledige dosis wordt toegediend. De zoutoplossing die wordt gebruikt om de blaaswand te visualiseren, dient na toediening van de injecties te worden gedraineerd. De patiënt moet gedurende ten minste 30 minuten na de injectie worden geobserveerd.

**Aanbevolen dosis:** De aanbevolen dosis is 200 eenheden BOTOX als injecties van 1 ml (~6,7 eenheden) verdeeld over 30 plaatsen in de detrusor.

**Meer informatie:** Klinische verbetering treedt in het algemeen op binnen 2 weken. Herhalingsinjectie dient te worden overwogen wanneer het klinische effect van de voorafgaande injectie is afgenomen (mediane duur in klinische fase 3-studies was 256-295 dagen (~36-42 weken) voor BOTOX 200 eenheden) gebaseerd op de vraag van de patiënt voor een nieuwe behandeling, maar mag niet eerder plaatsvinden dan 3 maanden na de voorafgaande injectie in de blaas.

#### **HUID- EN HUIDGERELATEERDE AANDOENINGEN:**

*Primaire hyperhidrose van de oksels*

**Aanbevolen naald:** Steriele naald met maatvoering 30.

**Richtlijn voor toediening:** De zone van hyperhidrose kan worden bepaald met standaard kleurtechnieken, zoals de jodiumzetmeeltest van Minor.

**Aanbevolen dosis:** 50 eenheden BOTOX wordt intradermaal geïnjecteerd, gelijkmatig verdeeld over meerdere plaatsen op ongeveer 1-2 cm van elkaar binnen de zone van hyperhidrose van elke oksel.

**Maximale totale dosis:** Andere doses dan 50 eenheden per oksel worden niet aanbevolen. De injecties mogen niet vaker dan eenmaal per 16 weken worden herhaald (zie rubriek 5.1).

**Meer informatie:** Doorgaans is klinische verbetering merkbaar in de eerste week na injectie. Een herhalingsinjectie met BOTOX kan worden toegediend als het klinische effect van een vorige injectie afneemt en de behandelende arts dit nodig acht.

#### **ALLE INDICATIES:**

Als een eerste behandelingssessie geen resultaat oplevert, d.w.z. een maand na de injectie geen significante klinische verbetering, dient men het volgende te doen:

- Klinische controle, eventueel met een elektromyografisch onderzoek door een specialist, van de werking van het toxine op de geïnjecteerde spier(en);
- Analyse van de oorzaken van het mislukken van de behandeling, bijv. slechte keuze van de te behandelen spieren, te lage dosis, slechte injectietechniek, een gefixeerde contractuur, te zwakke antagonistische spieren, vorming van toxineutraliserende antistoffen;
- Nieuwe evaluatie van de indicatie voor de behandeling met botulinumtoxine type A;

- Als er bij de eerste behandeling geen bijwerkingen zijn opgetreden, kan een tweede sessie als volgt worden uitgewerkt: i) de dosis aanpassen rekening houdende met de oorzaken van het mislukken van de behandeling; ii) een EMG aanvragen; en iii) een interval van drie maanden laten tussen twee behandelingssessies.

Als de behandeling geen resultaat oplevert of als het effect bij herhaalde injecties vermindert, moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

BOTOX is gecontra-indiceerd:

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

Bij de behandeling van blaasaandoeningen is BOTOX ook gecontra-indiceerd:

- voor patiënten met een urineweginfectie op het tijdstip van de behandeling;
- voor patiënten met acute urineretentie op het tijdstip van de behandeling, die niet routinematig katheteriseren;
- voor patiënten die niet bereid en/of in staat zijn om, indien vereist, met katheterisatie te starten.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De aanbevolen doses en toedieningsfrequenties van BOTOX mogen niet worden overschreden omdat de patiënt dan risico loopt op overdosis, overmatige spierzwakte, grote verspreiding van het toxine en de vorming van neutraliserende antilichamen. De eerste dosis voor een nieuwe patiënt dient de laagste aanbevolen dosis voor de specifieke indicatie te zijn.

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

Voorschrijvers en patiënten moeten zich ervan bewust zijn dat bijwerkingen kunnen optreden, ook al werden eerdere injecties goed verdragen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij elke toediening.

Bijwerkingen door verspreiding van het toxine weg van de plaats van toediening werden gemeld (zie rubriek 4.8), soms met een dodelijke afloop, die in sommige gevallen in verband werd gebracht met dysfagie, longontsteking en/of significante zwakte. Deze symptomen komen overeen met het werkingsmechanisme van botulinumtoxine en werden uren tot weken na de injectie gemeld. Het risico op symptomen is waarschijnlijk het grootst bij patiënten met onderliggende aandoeningen of met comorbiditeiten die hen vatbaar maken voor deze symptomen; waaronder kinderen en volwassenen die worden behandeld voor spasticiteit en hoge doses krijgen.

Patiënten die worden behandeld met therapeutische doses kunnen meer spierzwakte vertonen.

Er moet rekening worden gehouden met de risico's en voordelen voor elke afzonderlijke patiënt voordat de behandeling met BOTOX wordt gestart.

Dysfagie werd ook gemeld na injectie op andere plaatsen dan de halsspieren (zie rubriek 4.4 "Cervicale dystonie").

BOTOX mag alleen met zeer veel voorzichtigheid en onder streng toezicht worden gebruikt bij patiënten met subklinische of klinische symptomen van gebrekkige neuromusculaire overdracht, zoals myasthenia gravis of het eaton-lambertsyndroom bij patiënten met perifere

motorneuropathische aandoeningen (zoals amyotrofe laterale sclerose of motorische neuropathie) en bij patiënten met onderliggende neurologische aandoeningen. Deze patiënten kunnen gevoeliger zijn voor middelen zoals BOTOX, zelfs bij toediening van standaarddoseringen. Het gebruik bij deze patiënten kan leiden tot extreme spierzwakte en een verhoogd risico op klinisch significante systemische effecten, zoals ernstige dysfagie en ademhalingsproblemen. Het botulinumtoxine dient bij die patiënten te worden gebruikt onder toezicht van een specialist en het mag alleen worden gebruikt als de voordelen van de behandeling opwegen tegen het risico. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van dysfagie en aspiratie.

Patiënten of zorgverstrekkers moeten onmiddellijk een arts raadplegen als er slik-, spraak- of ademhalingsproblemen optreden.

Zoals bij andere behandelingen die voordien niet-mobiele patiënten in staat stellen hun activiteiten te hervatten, dient men de niet-mobiele patiënt erop te wijzen dat hij of zij de activiteiten geleidelijk moet hervatten.

De relevante anatomie en alle wijzigingen van de anatomie als gevolg van eerdere operaties moeten duidelijk zijn voordat BOTOX wordt toegediend en injectie in kwetsbare anatomische structuren moet worden vermeden.

Pneumothorax geassocieerd met de injectieprocedure werd gemeld na de toediening van BOTOX in de buurt van de borstkas. Voorzichtigheid is geboden bij het injecteren in de buurt van de longen (vooral de toppen) of andere kwetsbare anatomische structuren.

Ernstige bijwerkingen, waaronder fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die niet-geregistreerde injecties (“off-label”) van BOTOX rechtstreeks in de speekselklieren, het orolinguaal-faryngeaal gebied, de slokdarm en de maag kregen toegediend. Sommige patiënten hadden reeds bestaande dysfagie of significante zwakte.

Ernstige en/of onmiddellijke overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, serumziekte, urticaria, oedeemvorming en dyspneu, zijn slechts zelden gemeld. Sommige van deze reacties zijn gemeld na het gebruik van BOTOX, afzonderlijk of in combinatie met andere producten die worden gekoppeld aan vergelijkbare reacties. Als een dergelijke reactie zich voordoet, mogen geen injecties met BOTOX meer worden toegediend en moet er een geschikte medische behandeling, zoals epinefrine, worden toegepast. Eén geval van anafylaxie werd gemeld waarbij de patiënt is overleden nadat hij werd ingespoten met BOTOX die niet correct werd verdund met 5 ml van 1% lidocaïne.

Zoals bij elke injectie kan de injectie letsel veroorzaken. Een injectie kan leiden tot plaatselijke infectie, pijn, ontsteking, paresthesie, hypesthesie, gevoeligheid, zwelling, erytheem en of bloeding/blauwe plekken. Pijn en/of angst gerelateerd met de naald kunnen leiden tot vasovagale reacties, zoals syncope, hypotensie, enzovoort.

Voorzichtigheid is geboden als BOTOX wordt gebruikt in de aanwezigheid van ontstekingen op de voorgenomen injectieplaats(en) of als de te behandelen spier overmatige zwakte of atrofie vertoont. Voorzichtigheid is ook geboden als BOTOX wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met perifere motorische neuropathische ziekten (zoals amyotrofe laterale sclerose of motorische neuropathie).

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

Nieuwe of terugkerende epileptische aanvallen zijn gemeld, in het bijzonder bij volwassen en pediatrie patiënten die daarvoor vatbaar zijn. Het exacte verband tussen deze aanvallen en de injectie van botulinumtoxine is niet vastgesteld. Bij de kinderen kwamen de meldingen voornamelijk van patiënten met hersenverlamming die werden behandeld voor spasticiteit.



De vorming van neutraliserende antilichamen voor botulinumtoxine type A kan de doeltreffendheid van een BOTOX-behandeling verminderen, doordat deze de biologische activiteit van het toxine inactiveren. Resultaten uit sommige onderzoeken suggereren dat BOTOX-injecties op frequentere intervallen of met hogere doses kunnen leiden tot een grotere incidentie van de vorming van antilichamen. Indien van toepassing, kan de kans op de vorming van antilichamen worden geminimaliseerd door te injecteren met de laagste doeltreffende dosis en met de langste klinisch geïndiceerde intervallen tussen injecties.

Klinische fluctuaties tijdens het herhaaldelijk gebruik van BOTOX (evenals bij alle botulinumtoxines) kunnen het gevolg zijn van andere procedures voor de reconstitutie van injectieflacons, injectieintervallen, geïnjecteerde spieren en ietwat afwijkende potentiewaarden die door de gebruikte biologische testmethode worden gegeven.

### Terugvinden herkomst

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

### Pediatrische patiënten

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

Er zijn zeldzame, spontane meldingen van overlijden, soms geassocieerd met aspiratiepneumonie bij kinderen met ernstige hersenverlamming na de behandeling met botulinumtoxine, inclusief na off-label gebruik (bijv. in de nek). Uiterste voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van pediatrische patiënten met significante neurologische zwakte, dysfagie of een recent verleden van aspiratiepneumonie of longziekte. Patiënten met een slechte gezondheidstoestand mogen alleen worden behandeld als de mogelijke voordelen van de behandeling voor de individuele patiënt opwegen tegen de risico's.

## **NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN:**

### *Focale spasticiteit van de enkel en voet als gevolg van hersenverlamming bij kinderen en focale spasticiteit van de enkel, voet, pols en hand bij volwassen patiënten na een beroerte*

BOTOX is een behandeling voor focale spasticiteit die enkel werd onderzocht in combinatie met de gebruikelijke standaardbehandelingen en is niet bedoeld als vervanging van deze behandelingsmodaliteiten. BOTOX verbetert de bewegingsamplitude van een gewricht dat is aangetast door een gefixeerde contractuur allicht niet.

BOTOX mag niet worden gebruikt bij de behandeling van focale spasticiteit van de bovenste ledematen (hand en pols) en de onderste ledematen (enkel en voet) bij volwassenen na een beroerte als verminderde spiertonus naar verwachting niet zal leiden tot verbetering van de werking (bijv. beter kunnen wandelen) of verlichting van de symptomen (bijv. pijnverlichting), of de patiëntenzorg niet zal vergemakkelijken. Bij spasticiteit van de onderste ledematen kan de verbetering van actieve werking beperkt zijn als de behandeling met BOTOX meer dan 2 jaar na de beroerte wordt gestart of bij patiënten met minder ernstige spasticiteit van de enkel (Modified Ashworth Scale (MAS) <3).

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van volwassenen met spasticiteit na een beroerte die risico lopen op vallen.

- BOTOX moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij de behandeling van focale spasticiteit van de bovenste ledematen (pols en hand) en de onderste ledematen (enkel en voet) bij volwassen patiënten na een beroerte met significante comorbiditeiten. De behandeling mag alleen worden

aangevat als wordt verwacht dat het voordeel van de behandeling opweegt tegen de mogelijke risico's.

- BOTOX mag bij de behandeling van spasticiteit van de bovenste en/of onderste ledematen na een beroerte alleen worden gebruikt na een evaluatie van zorgverleners met ervaring in het beheer van de revalidatie van patiënten na een beroerte.

Nadat het geneesmiddel op de markt verscheen, zijn er meldingen geweest van overlijden (soms geassocieerd met verslikkingspneumonie) en mogelijke verdere verspreiding van het toxine bij kinderen met comorbiditeiten, vooral hersenverlamming, na de behandeling met botulinumtoxine. Zie de waarschuwingen in rubriek 4.4, "Pediatrische patiënten".

#### Blefarospasme

Minder knipperen met de ogen na de injectie van botulinumtoxine in de m. orbicularis kan leiden tot blootstelling van het hoornvlies, aanhoudend epitheeldefect en verzwering van het hoornvlies, vooral bij patiënten met aandoeningen van de VIIe zenuw. Als de ogen eerder zijn geopereerd, moet de gevoeligheid van het hoornvlies zorgvuldig worden getest. Het onderste ooglid wordt best niet geïnjecteerd om een ectropion te voorkomen en een eventueel epitheeldefect moet grondig worden behandeld. Hiervoor kunnen beschermende druppels, zalf, therapeutische zachte contactlenzen of sluiting van het oog met een pleister of andere middelen worden gebruikt.

Ecchymose treedt gemakkelijk op in de weke delen van het ooglid. U kunt dit voorkomen door onmiddellijk na de injectie voorzichtig op de injectieplaats te drukken.

Gezien de anticholinergische werking van botulinumtoxine moet u voorzichtig zijn bij de behandeling van patiënten met een risico op een geslotenkamerhoekglaucoom, waaronder patiënten met anatomisch nauwe hoeken.

#### Cervicale dystonie

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

Het ontstaan van dysfagie kan worden tegengegaan door niet meer dan 100 eenheden te injecteren in de m. sternocleidomastoideus. Patiënten met een kleinere nekspiermassa of patiënten die bilaterale injecties in de m. sternocleidomastoideus krijgen, lopen een hoger risico op dysfagie.

Dysfagie wordt veroorzaakt door de verspreiding van het toxine naar de slokdarmspieren. Injecties in de m. levator scapulae kunnen het risico op een infectie van de bovenste luchtwegen en dysfagie verhogen.

Dysfagie kan leiden tot een verminderde voedsel- en vochtinname met gewichtsverlies en uitdroging als gevolg. Patiënten met subklinische dysfagie lopen meer kans op ernstigere dysfagie na injectie van BOTOX.

#### Chronische migraine

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

### **BLAASAANDOENINGEN:**

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

Bij patiënten die niet katheteriseren dient het volume van het urineresidu te worden beoordeeld binnen 2 weken na de behandeling en regelmatig tot 12 weken na de behandeling, wanneer dat medisch wenselijk is. Patiënten moeten weten dat ze contact moeten opnemen met hun arts als ze moeilijk kunnen urineren, aangezien katheterisatie nodig kan zijn.

#### Overactieve blaas

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

#### Urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit

Autonome disreflexie die met de procedure is geassocieerd kan optreden. Onmiddellijke medische verzorging kan vereist zijn.

### **HUID- EN HUIDGERELATEERDE AANDOENINGEN:**

#### Primaire hyperhidrose van de oksels

Een anamnese, een lichamelijk onderzoek en zo nodig specifieke aanvullende onderzoeken dienen te worden uitgevoerd om mogelijke oorzaken van secundaire hyperhidrose uit te sluiten (bijv. hyperthyroïdie, feochromocytoom). Op die manier kan worden vermeden dat een symptomatische behandeling voor hyperhidrose wordt uitgevoerd zonder de diagnose en/of behandeling van de onderliggende ziekte.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

In theorie kan het effect van botulinumtoxine worden versterkt door aminoglycosiden of spectinomycine of andere geneesmiddelen die de neuromusculaire transmissie beïnvloeden (zoals neuromusculaire blokkers).

Het effect van het gelijktijdig of binnen enkele maanden na elkaar toedienen van verschillende serotypen van botulinumneurotoxine is onbekend. Overmatige neuromusculaire zwakte kan worden verergerd door het toedienen van een ander botulinumtoxine voordat de effecten van een eerder toegediend botulinumtoxine zijn verdwenen.

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

#### Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek naar interacties bij kinderen uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens voor het gebruik van botulinumtoxine type A bij zwangere vrouwen. Bij dieronderzoeken is reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. BOTOX mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptiemiddelen nemen, tenzij echt noodzakelijk.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of BOTOX in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van BOTOX bij vrouwen die borstvoeding geven, kan niet worden aanbevolen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen adequate gegevens over de effecten op de vruchtbaarheid van gebruik van botulinumtoxine type A bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Dieronderzoeken hebben een verminderde vruchtbaarheid aangetoond bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. BOTOX kan echter asthenie, spierzwakte, duizeligheid en zichtstoornissen veroorzaken, die de rijvaardigheid en het gebruik van machines kunnen beïnvloeden.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Algemeen

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden bijwerkingen gemeld die door de onderzoekers in verband werden gebracht met BOTOX bij 35% van de patiënten met blefarospasme, bij 28% met cervicale dystonie, bij 8% met pediatrische spasticiteit, bij 11% met primaire hyperhydrose van de oksels en bij 16% met focale spasticiteit van de bovenste ledematen als gevolg van een beroerte en 15% met focale spasticiteit van de onderste ledematen als gevolg van een beroerte. In klinische onderzoeken voor overactieve blaas was de incidentie 26% bij de eerste behandeling en 22% bij een tweede behandeling. In klinische onderzoeken neurogene detrusoroveractiviteit bij volwassenen was de incidentie 32% bij de eerste behandeling en nog slechts 18% bij een tweede behandeling. Voor neurogene detrusoroveractiviteit bij kinderen was de incidentie 6,2% bij de eerste behandeling. In klinische onderzoeken voor chronische migraine was de incidentie 26% bij de eerste behandeling en nog slechts 11% bij een tweede behandeling.

Doorgaans treden de bijwerkingen op in de eerste dagen na de injectie. Hoewel ze gewoonlijk van voorbijgaande aard zijn, kunnen ze meerdere maanden of, in zeldzame gevallen, langer aanhouden.

Plaatselijke spierzwakte wijst op de verwachte farmacologische werking van botulinumtoxine in spierweefsel. Er werd echter zwakte van aangrenzende spieren en/of spieren ver van de injectieplaats gemeld.

Zoals bij elke injectie kan de procedure resulteren in plaatselijke pijn, ontsteking, paresthesie, hypesthesie, gevoeligheid, zwelling/oedeem, erytheem, plaatselijke infectie, bloeding en/of blauwe plekken. Pijn en/of angst gerelateerd met de naald kunnen leiden tot vasovagale reacties, waaronder voorbijgaande symptomatische hypotensie en syncope. Koorts en een griepachtig syndroom werden eveneens gemeld na injectie van botulinumtoxine.

De bijwerkingen zijn onderverdeeld in onderstaande categorieën, afhankelijk van hun frequentie:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Hieronder vindt u de bijwerkingen, die verschillen afhankelijk van het deel van het lichaam waar BOTOX wordt ingespoten.

#### **NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN:**

##### *Focale spasticiteit van het onderste ledemaat bij kinderen*

Stelsel/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte	Zelden
Letsel, vergiftiging en complicaties van de ingreep	Ligamentverstuiking, huidschaafwond	Vaak

Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek	Looppasverstoring, pijn op de injectieplaats	Vaak
--	--	------

*Focale spasticiteit van de bovenste ledematen als gevolg van een beroerte bij volwassenen*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Maagdarmselselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in de ledematen, spierzwakte	Vaak
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek	Vermoeidheid, perifere oedeem	Vaak

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

*Focale spasticiteit van de onderste ledematen als gevolg van een beroerte bij volwassenen*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Gewrichtspijn, stijfheid van de skeletspieren, spierzwakte	Vaak
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek	Perifere oedeem	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	Vaak

Er werd bij herhaaldosering geen wijziging in het algemene veiligheidsprofiel waargenomen.

*Blefarospasme, hemifaciaal spasme en geassocieerde dystonieën*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Duizeligheid, gezichtsparese, gezichtsverlamming	Soms
Oogaandoeningen	Ptoxis	Zeer vaak
	Puntvormige hoornvliesontsteking (keratitis), lagofthalmus, droog oog, fotofobie, oogirritatie, meer traansecretie	Vaak
	Hoornvliesontsteking (keratitis), ectropion, diplopie, inwaarts groeiende wimpers (entropion), zichtstoornissen, wazig zicht	Soms
	Oogloedeem	Zelden
	Ulcereuze hoornvliesontsteking (keratitis), epitheeldefect van het hoornvlies, perforatie van het hoornvlies	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Ecchymose	Vaak
	Huiduitslag/huidontsteking (dermatitis)	Soms
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek	Irritatie, oedeem in het gezicht	Vaak
	Vermoeidheid	Soms

*Cervicale dystonie*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Irritatie in de neus (rhinitis), infectie van de bovenste luchtwegen	Vaak

Aandoeningen van het zenuwstelsel	Duizeligheid, hypertonie, hypo-esthesie, slaperigheid, hoofdpijn	Vaak
Oogaandoeningen	Diplopie (dubbelzien), ptosis	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademnood (dyspneu), stemstoornis (dysfonie)	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Slikstoornis (dysfagie)	Zeer vaak
	Droge mond, misselijkheid	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte	Zeer vaak
	Stijfheid en pijn in de skeletspieren	Vaak
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek	Pijn	Zeer vaak
	Astenie, griepachtige ziekte, malaise	Vaak
	Verhoogde lichaamstemperatuur (pyrexie)	Soms

### *Chronische migraine*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Hoofdpijn, migraine inclusief verergering van migraine, gezichtsparese	Vaak
Oogaandoeningen	Ptosis	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Jeuk (pruritus), huiduitslag	Vaak
	Pijn op de huid	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in de nek, spierpijn (myalgie), pijn in de skeletspieren, stijfheid van de skeletspieren, spierspasmen, strak aanvoelende spieren, spierzwakte	Vaak
	Kaakpijn	Soms
	Mephisto-effect (lateraal optrekken van de wenkbrauwen)	Niet bekend
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek	Pijn op de injectieplaats	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Slikstoornis (dysfagie)	Soms

Het uitvalpercentage als gevolg van bijwerkingen in deze fase 3-onderzoeken was 3,8% voor BOTOX en 1,2% voor placebo.

### **BLAASAANDOENINGEN:**

#### *Overactieve blaas bij volwassenen*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie	Zeer vaak
	Bacteriurie	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Plasklachten (dysurie)	Zeer vaak
	Urineretentie, frequente urinelozing (pollakisurie), aanwezigheid van leukocyten in de urine (leukocyturie)	Vaak
Onderzoeken	Volume van het postmictioneel urinesidu*	Vaak

\* *verhoogd volume urinesidu waarbij katheterisatie niet nodig is*

Dysurie en hematurie zijn bijwerkingen geassocieerd met de procedure die vaak voorkomen.

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

41,4% (n=514) van de 1.242 patiënten in de placebogecontroleerde klinische onderzoeken was  $\geq 65$  jaar oud en 14,7% (n=182) was  $\geq 75$  jaar oud. In deze onderzoeken werd geen verschil in veiligheidsprofiel waargenomen na een behandeling met BOTOX tussen patiënten  $\geq 65$  jaar en patiënten  $< 65$  jaar, met uitzondering van urineweginfectie, waarvan de incidentie zowel in de placebogroep als in de BOTOX-groep hoger was bij de oudere patiënten dan bij de jongere patiënten.

Er werd bij herhaaldosering geen wijziging in het algemene veiligheidsprofiel waargenomen.

#### *Overactieve blaas bij kinderen*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie*, urethrale pijn*	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn, pijn laag in de onderbuik	Vaak

\* *Bijwerkingen geassocieerd met de procedure*

In één dubbelblind, gerandomiseerd multicentrisch klinisch onderzoek met parallelle groepen dat werd uitgevoerd met 55 patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar waren de bijwerkingen in het algemeen vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel voor een overactieve blaas bij volwassenen. In dit kleine pediatrie OAB-onderzoek werden echter ook voorvallen van urethrale- en buikpijn gezien.

Zie rubriek 4.2 en 5.1.

#### *Urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit bij volwassenen*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie <sup>a,b</sup> , bacteriurie <sup>b</sup>	Zeer vaak
Onderzoeken	Volume van het postmictioneel urine residu <sup>**b</sup>	Zeer vaak
Psychische stoornissen	Slapeloosheid (insomnie) <sup>a</sup>	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Verstopping (obstipatie) <sup>a</sup>	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte <sup>a</sup> , spierspasme <sup>a</sup>	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie <sup>a,b</sup>	Zeer vaak
	Haematurie* <sup>a,b</sup> , dysurie* <sup>a,b</sup> , uitstulping van de blaaswand (blaasdiverticulum) <sup>a</sup>	Vaak
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek	Vermoeidheid <sup>a</sup> , verstoring van de gangen <sup>a</sup>	Vaak
Letsel, vergiftiging en complicaties van de ingreep	Autonome disreflexie* <sup>a</sup> , vallen <sup>a</sup>	Vaak

\* *Bijwerkingen geassocieerd met de procedure*

\*\**Verhoogde PVR waarvoor geen katheterisatie vereist is*

*a Bijwerkingen uit fase 2 en pivotale fase 3 klinische studies*

*b Bijwerkingen uit de post-marketingstudie met BOTOX 100 eenheden bij MS-patiënten zonder blaaskatheter bij aanvang*

In klinische onderzoeken werden urineweginfecties gemeld bij 49,2% van de patiënten behandeld met 200 eenheden BOTOX, en bij 35,7% van de patiënten behandeld met placebo (53,0% van de patiënten met multiple sclerose behandeld met 200 eenheden, versus 29,3% met placebo; 45,4% van de patiënten met een ruggenmergletsel behandeld met 200 eenheden, versus 41,7% met placebo). Urineretentie werd gemeld bij 17,2% van de patiënten behandeld met 200 eenheden BOTOX, en bij 2,9% van de patiënten behandeld met placebo (28,8% van de patiënten met multiple sclerose behandeld met 200

eenheden, versus 4,5% met placebo; 5,4% van de patiënten met een ruggenmergletsel behandeld met 200 eenheden, versus 1,4% met placebo).

Er werd bij herhaaldosering geen wijziging in het type bijwerkingen waargenomen.

Bij de patiënten met multiple sclerose (MS) die aan de hoofdonderzoeken deelnamen, werd geen verschil waargenomen in het aantal keer dat de MS verergerde (exacerbaties) per patiëntjaar (BOTOX = 0,23, placebo = 0,20), noch in de post-marketingstudie met BOTOX 100 eenheden bij MS-patiënten zonder blaaskatheter bij aanvang (BOTOX=0, placebo=0,07).

Van de deelnemende patiënten die voorafgaand aan de behandeling niet katheteriseerden, werd in de pivotale studies bij 38,9% met katheterisatie gestart na de behandeling met BOTOX 200 eenheden versus 17,3% met placebo.

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

#### *Neurogene detrusoroveractiviteit bij kinderen*

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

\* *procedure-gerelateerde bijwerking*

Het type bijwerkingen veranderde niet bij herhaling van de behandeling.

Zie rubriek 4.2 en 5.1.

### **HUID- EN HUIDGERELATEERDE AANDOENINGEN:**

#### *Primaire hyperhidrose van de oksels*

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Hoofdpijn, paresthesie	Vaak
Vaataandoeningen	Warmteopwellingen	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Overmatig zweten (hyperhidrose) (niet in de oksels), abnormale geur van de huid, jeuk (pruritus), onderhuidse knobbel (nodulus), kaalheid (alopecia)	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in de ledematen	Vaak
	Spierzwakte, spierpijn (myalgie), artropathie	Soms
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek	Pijn op de injectieplaats	Zeer vaak
	Pijn, oedeem op de injectieplaats, bloeding op de injectieplaats, overgevoeligheid van de injectieplaats, irritatie van de injectieplaats, asthenie, reacties van de injectieplaats	Vaak

Bij de behandeling van primaire hyperhidrose van de oksels meldde 4,5% van de patiënten een toename van het zweten buiten de oksels binnen 1 maand na de injectie. Er werd geen patroon waargenomen wat de aangetaste anatomische plaatsen betreft. Bij ongeveer 30% van de patiënten verdween dat probleem binnen vier maanden.



Soms (0,7%) werd zwakte van de arm gemeld; die zwakte was licht en kortstondig, hoefde niet te worden behandeld en herstelde zonder gevolgen. Deze bijwerking kan een gevolg zijn van de behandeling, de injectietechniek, of beide. Soms treedt spierzwakte op; in dat geval kan een neurologisch onderzoek worden overwogen. Bovendien is het raadzaam de injectietechniek vóór de volgende injectie opnieuw te evalueren om er zeker van te zijn dat de injecties intradermaal worden toegediend.

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

### Aanvullende informatie

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

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie, angio-oedeem, serumziekte, urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Zenuwbeschadiging (brachiale plexopathie), stemstoornis (dysfonie), spraakstoornis (dysartrie), gezichtsparese, hypesthesie, spierzwakte, myasthenia gravis, perifere neuropathie, paresthesie, radiculopathie, epileptische aanvallen, syncope, gezichtsverlamming
Oogaandoeningen	Geslotenkamerhoekglaucoom (voor de behandeling van blefarospasme), scheelzien (strabisme), wazig zicht, zichtstoornissen, droge ogen (geassocieerd met peri-oculaire injecties), ooglidoedeem
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Slechthorendheid (hypacusis), oorsuizen (tinnitus), draaiduizeligheid (vertigo)
Hartaandoeningen	Hartritmestoornis (aritmie), hartaanval (myocardinfarct)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Aspiratiepneumonie (soms met fatale afloop), ademnood (dyspneu), ademhalingsdepressie, ademhalingsstilstand
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, diarree, verstopping (obstipatie), droge mond, dysfagie, misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Kaalheid (alopecia), psoriasis-achtige huidontsteking (dermatitis psoriasiformis), erythema multiforme, hyperhidrose, verlies van de oogharen of wenkbrauwen (madarose), jeuk (pruritus), huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spiertrofie, spierpijn (myalgie), lokale spiertrekkingen/onvrijwillige spiercontracties
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek	Denervatie-atrofie, malaise, verhoogde lichaamstemperatuur (pyrexie)

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### 4.9 Overdosering

Overdosering met BOTOX is een relatief begrip en is afhankelijk van de dosis, de injectieplaats en de eigenschappen van het onderliggende weefsel. Er werden geen gevallen van systemische toxiciteit gemeld na onbedoelde injectie van BOTOX. Overmatige doses kunnen leiden tot lokale of verder gelegen, algemene en ernstige neuromusculaire verlamming.

Er werden geen gevallen van inname van BOTOX gemeld.

Tekenen en symptomen van overdosering treden niet onmiddellijk na de injectie op. Bij onbedoelde injectie of inname of vermoeden van overdosering, moet de patiënt gedurende enkele weken medisch worden gecontroleerd op progressieve tekenen en symptomen van spierzwakte, lokaal of ver van de injectieplaats, waaronder ptosis, dubbelzien (diplopie), dysfagie, spraakstoornis (dysartrie), algemene zwakte of ademhalingsproblemen. Deze patiënten kunnen verdere medische evaluatie en onmiddellijke, aangepaste medische behandeling nodig hebben, waaronder ziekenhuisopname.

Als de spieren van de keel en slokdarm aangetast zijn, kan aspiratie optreden, wat kan leiden tot verslikkingspneumonie. Als de ademhalingspijpen verlamd of erg verzwakt zijn, zijn intubatie en kunstmatige beademing vereist tot de patiënt is hersteld en kunnen naast andere algemene ondersteunende zorgen een tracheostoma en langdurige beademing nodig zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: andere spierrelaxantia, perifeer werkende stoffen.

ATC-code: M03A X01

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

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

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

Na de detrusorinjectie beïnvloedt BOTOX de efferente banen van detrusoractiviteit via remming van de afgifte van acetylcholine. Daarnaast kan BOTOX de afferente neurotransmitters en sensorische banen remmen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

### **NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN**

#### *Focale spasticiteit van het bovenste ledemaat bij kinderen*

De werkzaamheid en veiligheid van BOTOX voor de behandeling van spasticiteit van de bovenste ledematen bij kinderen van 2 jaar en ouder werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, multi-centrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek omvatte 234 kinderen (77 BOTOX 6 eenheden/kg, 78 BOTOX 3 eenheden/kg en 79 placebo) met spasticiteit van de bovenste ledematen als gevolg van hersenverlamming (87%) of beroerte (13%) en een basislijn MAS-elleboog- of polsscore van ten minste 2. Een totale dosis van 3 eenheden/kg (maximaal 100 eenheden) of 6 eenheden/kg (maximaal 200 eenheden) of placebo werd intramusculair geïnjecteerd en verdeeld over de elleboog- of pols- en vingerspieren. Alle patiënten kregen een gestandaardiseerde ergotherapie. Het gebruik van elektromyografische begeleiding, zenuwstimulatie of ultrasone technieken was nodig om te helpen bij de juiste lokalisatie van de spieren voor de injecties. Het primaire eindpunt was het gemiddelde van de verandering ten opzichte van de basislijn in MAS-score van de belangrijkste spiergroep (elleboog of pols) bij week 4 en 6 en het belangrijkste secundaire eindpunt was het gemiddelde van de Clinical Global Impression of Overall Change by Physician (CGI) bij week 4 en 6. De Goal Attainment Scale (GAS) door de arts voor actieve en passieve doelen werd geëvalueerd als secundair eindpunt op week 8 en 12. De patiënten werden gedurende 12 weken gevolgd.

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

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

#### Primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten resultaten

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

\* Statistisch significant verschillend van placebo ( $p < 0,05$ )

a De MAS is een 6-puntschaal (0 [geen toename van de spiertonus], 1, 1+, 2, 3 en 4 [stijve ledematen in flexie of extensie]) die de kracht meet die nodig is om een extremiteit rond een gewricht te bewegen, met een afname van de score die een verbetering van de spasticiteit vertegenwoordigt.

b Het CGI evalueerde de respons op de behandeling aan de hand van een 9-puntschaal (-4=zeer duidelijke verslechtering tot +4=zeer duidelijke verbetering).

c Het GAS is een 6-puntschaal (-3 [slechter dan begin], -2 [gelijk aan begin], -1 [minder dan verwacht], 0 [verwacht doel], +1 [iets meer dan verwacht], +2 [veel meer dan verwacht]).

d Pijn werd beoordeeld bij deelnemers die 4 jaar en ouder waren en een pijnscore  $> 0$  hadden op de basislijn met behulp van de Faces Pain Scale (FPS: 0 = geen pijn tot 10 = zeer veel pijn).

### Focale spasticiteit van het onderste ledemaat bij kinderen

De werkzaamheid en veiligheid van BOTOX voor de behandeling van spasticiteit van de onderste ledematen bij kinderen van 2 jaar en ouder is geëvalueerd in een gerandomiseerd, multi-centrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek omvatte 382 kinderen (128 BOTOX 8 eenheden/kg, 126 BOTOX 4 eenheden/kg en 128 placebo) met spasticiteit van de onderste ledematen vanwege hersenverlamming en enkelscore van ten minste 2. Een totale dosis van 4 eenheden/kg (maximaal 150 eenheden) of 8 eenheden/kg (maximaal 300 eenheden) of placebo werd intramusculair geïnjecteerd en verdeeld over de gastrocnemius, soleus en tibialis posterior. Alle patiënten kregen gestandaardiseerde fysiotherapie. Het gebruik van elektromyografische begeleiding, zenuwstimulatie of ultrasone technieken was nodig om te helpen bij de juiste lokalisatie van de spieren voor de injecties. Het primaire eindpunt was het gemiddelde van de verandering ten opzichte van de basislijn in de MAS-enkelscore bij week 4 en week 6, en het belangrijkste secundaire eindpunt was het gemiddelde van de CGI bij week 4 en week 6. Het GAS door de arts voor actieve en passieve functionele doelen was een secundair eindpunt op week 8 en week 12. De gang werd beoordeeld met behulp van de Edinburgh Visual Gait (EVG) op week 8 en 12 in een subgroep van patiënten. De patiënten werden gedurende 12 weken gevolgd.

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

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

#### **Primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten resultaten**

	<b>BOTOX 4 eenheden/kg (N=125)</b>	<b>BOTOX 8 eenheden/kg (N=127)</b>	<b>Placebo (N=129)</b>
<b>Gemiddelde verandering ten opzichte van de basislijn in Plantar Flexors op het MAS<sup>a</sup></b>			
Week 4 en 6 Gemiddeld	-1,01*	-1,06*	-0,80
<b>Gemiddelde CGI Score<sup>b</sup></b>			
Week 4 en 6 Gemiddeld	1,49	1,65*	1,36
<b>Gemiddelde GAS Score<sup>c</sup></b>			
Passieve doelen op week 8	0,18*	0,19*	-0,26
Passieve doelen op week 12	0,27	0,40*	0,00
Actieve doelen op week 8	-0,03*	0,10*	-0,31
Actieve doelen op week 8	0,09	0,37*	-0,12
<b>Gemiddelde verandering ten opzichte van de basislijn op de EVG-score<sup>d</sup></b>			
Week 8	-2,11	-3,12*	-0,86
Week 12	-2,07	-2,57	-1,68

\* Statistisch significant verschillend van placebo ( $p < 0,05$ )

a De MAS is een 6-puntschaal (0 [geen toename van de spiertonus], 1, 1+, 2, 3 en 4 [stijve ledematen in flexie of extensie]) die de kracht meet die nodig is om een extremitet rond een gewricht te bewegen, met een afname van de score die een verbetering van de spasticiteit vertegenwoordigt.

b Het CGI evalueerde de respons op de behandeling aan de hand van een 9-puntschaal (-4=zeer duidelijke verslechtering tot +4=zeer duidelijke verbetering).

c Het GAS is een 6-puntschaal (-3 [slechter dan begin], -2 [gelijk aan begin], -1 [minder dan verwacht], 0 [verwacht doel], +1 [iets meer dan verwacht], +2 [veel meer dan verwacht]).

d De EVG is een schaal met 11 items die het lopen beoordeelt op basis van voetstand (5 items), kniestand (2 items), zwaaien van voet (2 items) en zwaaien van knie (2 items) met behulp van een ordinale schaal met 3 punten (0 [normaal], 1 [flexie 1 of extensie 1], en 2 [flexie 2 of extensie 2] voor, respectievelijk, elk item).

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

#### Focale spasticiteit van de bovenste ledematen bij volwassenen, geassocieerd met een beroerte

De werkzaamheid en veiligheid van BOTOX voor de behandeling van spasticiteit van de bovenste ledematen bij volwassenen werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, multi-center, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek.

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

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

#### **Resultaten voor primaire en secundaire eindpunten van werkzaamheid in week 6**

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

\* Significant verschillend van placebo ( $p < 0,05$ )

<sup>a</sup> De Ashworth-schaal is een 5-puntsschaal (0 [geen verhoging van spiertonus], 1, 2, 3 en 4 [ledemaat stijf in flexie of extensie]) die de kracht meet die nodig is om een extremitet rond een gewricht te bewegen, waarbij een verlaagde score een verbetering van de spasticiteit aanduidt.

<sup>b</sup> De globale beoordeling door de arts is een evaluatie van de respons op de behandeling wat betreft hoe het de patiënt vergaat in zijn/haar leven, met behulp van een schaal van -4 = zeer duidelijke verergering tot +4 = zeer duidelijke verbetering.

#### Focale spasticiteit van de onderste ledematen als gevolg van een beroerte bij volwassenen

De werkzaamheid en de veiligheid van BOTOX bij de behandeling van spasticiteit van de onderste ledematen werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 468 patiënten (233 BOTOX en 235 placebo) met enkelspasticiteit (enkelsscore van minstens 3 op de Gemodificeerde Ashworth-schaal [MAS]) die minstens drie maanden geleden een beroerte hadden gehad. BOTOX 300 tot 400 eenheden of een placebo werd intramusculair geïnjecteerd in de voor de studie verplichte spieren m. gastrocnemius, m. soleus en m.

tibialis posterior en optionele spieren zoals de m. flexor hallucis longus, de m. flexor digitorum longus, de m. flexor digitorum brevis, de m. extensor hallucis en de m. rectus femoris.

Het primaire eindpunt was de gemiddelde verandering van de MAS-enkelscore na 4 en 6 weken. Een belangrijk secundair eindpunt was de gemiddelde CGI (Clinical Global Impression/Physician Global Assessment of Response) na 4 en 6 weken. Er werden statistisch en klinisch significante verschillen in het primaire eindpunt (MAS) en het secundaire eindpunt (CGI) vastgesteld tussen de BOTOX-groep en de placebogroep. Die worden samengevat in de onderstaande tabel. Voor het primaire eindpunt van gemiddelde MAS-enkelscore na 4 en 6 weken, werd geen verbetering ten opzichte van baseline waargenomen voor patiënten van 65 jaar en ouder in de BOTOX groep in vergelijking met placebo, wat waarschijnlijk te wijten is aan het lage aantal patiënten.

### Primaire en belangrijkste secundaire eindpunten van werkzaamheid

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

\*Significant verschil met de placebo ( $p < 0,05$ )

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

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

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

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

## Primaire en belangrijkste secundaire eindpunten voor werkzaamheid

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

\* Patiënten met een verbetering van ten minste 1 graad in MAS-score ten opzichte van de baseline

Er werd een consequente respons waargenomen bij herhaalbehandelingen.

### Chronische migraine

BOTOX blokkeert het vrijkomen van neurotransmitters die in verband worden gebracht met het ontstaan van pijn. De werking van BOTOX voor symptoomverlichting bij chronische migraine is niet volledig vastgesteld. Preklinische en klinische farmacodynamische onderzoeken tonen aan dat BOTOX de perifere sensitisatie onderdrukt en daardoor ook de centrale sensitisatie remt.

In de onderstaande tabel worden de resultaten weergegeven van de gepoolde analyse na twee behandelingen met BOTOX die elke 12 weken werden toegediend in twee klinische fase 3-onderzoeken bij patiënten met chronische migraine, die tijdens een baseline van 28 dagen ten minste 4 episodes en  $\geq 15$  hoofdpijndagen (met ten minste 4 uur onophoudelijke hoofdpijn) hadden, waarvan ten minste 50% migraine/waarschijnlijke migraine:

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

Hoewel de onderzoeken niet de mogelijkheid hadden om verschillen in de subgroepen aan te tonen, was het behandelingseffect kleiner in de subgroep van mannelijke patiënten (n=188) en niet-blanken (n=137) dan in de hele onderzoekspopulatie.

## **BLAASAANDOENINGEN**

### *Overactieve blaas bij volwassenen*

Er werden twee dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, multicentrische klinische fase 3-onderzoeken van 24 weken uitgevoerd bij patiënten met een overactieve blaas met symptomen van urine-incontinentie, aandrang en frequentie. In totaal werden 1.105 patiënten bij wie de symptomen niet goed onder controle konden worden gebracht met ten minste één anticholinergicum (ontoereikende respons of ondraaglijke bijwerkingen), gerandomiseerd om 100 eenheden BOTOX (n=557) of een placebo (n=548) te krijgen.

In beide onderzoeken werden bij de eerste evaluatie na 12 weken significante verbeteringen ten opzichte van de baseline waargenomen voor BOTOX (100 eenheden) in vergelijking met de placebo, zowel wat het dagelijkse aantal episoden van urine-incontinentie (baseline was 5,49 met BOTOX en 5,39 met de placebo) als het percentage droge patiënten betreft. Bij evaluatie met de Treatment Benefit-schaal was het percentage patiënten dat een positieve respons op de behandeling meldde (toestand “sterk verbeterd” of “verbeterd”), in beide onderzoeken significant hoger in de BOTOX-groep dan in de placebogroep. Ook het dagelijkse aantal urinelozingen en episoden van aandrang en nycturie verbeterden significant in vergelijking met de placebo. Het volume per urinelozing was eveneens significant hoger. Alle symptomen van OAB verbeterden significant vanaf week 2.

De behandeling met BOTOX resulteerde in een significante verbetering van de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit in vergelijking met de placebogroep bij meting met de I-QOL-vragenlijst (Incontinence Quality of Life) (waaronder ontwijkend of beperkend gedrag, psychosociale impact en sociale gêne) en de KHQ-vragenlijst (King’s Health Questionnaire) (waaronder impact van de incontinentie, rolbeperkingen, sociale beperkingen, lichamelijke beperkingen, persoonlijke relaties, emoties, slaap/energie en maatregelen om de ernst/het probleem het hoofd te bieden).

Er werd geen verschil in de doeltreffendheid van een behandeling met BOTOX waargenomen tussen de patiënten  $\geq 65$  jaar en de patiënten  $< 65$  jaar.



De resultaten van de gepoolde hoofdonderzoeken worden hieronder weergegeven:

**Primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid bij de baseline en de verandering ten opzichte van de baseline in de gepoolde hoofdonderzoeken:**

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

\* Percentage van patiënten die droog (zonder incontinentie) waren in week 12 was 27,1% voor de groep met BOTOX en 8,4% voor de groep met placebo. Het percentage van patiënten bij wie het aantal episoden van urine-incontinentie met ten minste 75% en 50% was gedaald in vergelijking met de baseline, was respectievelijk 46,0% en 60,5% in de groep met BOTOX en 17,7% en 31,0% in de groep met placebo.

<sup>a</sup> Co-primaire eindpunten

<sup>b</sup> *Secundaire eindpunten*

<sup>c</sup> *Vooraf bepaalde minimale belangrijke verandering ten opzichte van de baseline was +10 punten voor de I-QOL en -5 punten voor de KHQ*

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

In de twee klinische fase 3-onderzoeken werd maar een beperkt aantal patiënten <40 jaar (n=88, 8,0%), niet-blanken (n=101, 9,1%) en mannen (n=135, 12,2%) onderzocht, maar de gegevens in die subgroepen wezen toch op een positief behandelingseffect. De incidentie van de bijwerkingen urineretentie, volume urineresidu en pollakisurie was hoger bij mannen dan bij vrouwen. De resultaten van de primaire eindpunten bij mannen worden hieronder weergegeven:

**Co-primaire eindpunten voor werkzaamheid bij de baseline en verandering ten opzichte van de baseline bij mannelijke patiënten (gepoolde hoofdonderzoeken):**

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

In een langlopend, open extensieonderzoek werden in het totaal 839 patiënten geëvalueerd (n=758 vrouwen en n=81 mannen). De patiënten vertoonden bij een herhaalbehandeling een consistente respons voor alle eindpunten voor werkzaamheid. In de subgroep van 345 patiënten (n=316 vrouwen en n=29 mannen) die week 12 van behandelingscyclus 3 hadden bereikt, was het dagelijkse aantal episoden van urine-incontinentie 12 weken na de eerste, de tweede en de derde behandeling met BOTOX 100 eenheden gemiddeld met respectievelijk -3,07, -3,49 en -3,49 gedaald. Het overeenkomstige percentage van patiënten met een positieve behandelingsrespons op de Treatment Benefit-schaal was respectievelijk 63,6%, 76,9% en 77,3%.

In de hoofdonderzoeken ontwikkelde geen van de 615 patiënten bij wie monsters werden geanalyseerd, neutraliserende antistoffen. Van de patiënten uit de pivotale fase 3-studie en de open extensiestudies van wie de monsters geanalyseerd werden, ontwikkelden 0 van de 954 patiënten (0,0%) neutraliserende antilichamen na het krijgen van doses van BOTOX 100 eenheden en ontwikkelden 3 van de 260 patiënten (1,2%) die, nadat ze minstens één dosis van 150 eenheden hadden gekregen. Eén van die drie patiënten bleef een klinisch nut ondervinden. In vergelijking met de algemene populatie die met BOTOX werd behandeld, was de duur van de respons over het algemeen korter bij patiënten die neutraliserende antilichamen ontwikkelden, waardoor die vaker werden behandeld (zie rubriek 4.4).

*Overactieve blaas bij kinderen*

Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid beschikbaar uit één dubbelblind, gerandomiseerd, multicentrisch klinisch onderzoek met parallelle groepen (191622-137) bij patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar met een overactieve blaas met symptomen van urine-incontinentie. Er werden in totaal

55 (van de geplande 108) patiënten geïncludeerd die onvoldoende hadden gereageerd op of intolerant waren voor minstens één anticholinergicum. Dit leidde tot een te kleine steekproefomvang om werkzaamheid te kunnen vaststellen bij deze populatie. De patiënten werden gerandomiseerd naar 25 eenheden, 50 eenheden of 100 eenheden, zonder 6 eenheden/kg lichaamsgewicht te overschrijden; N=18, N=17 en N=20 voor respectievelijk BOTOX 25 eenheden, BOTOX 50 eenheden en BOTOX 100 eenheden. Voorafgaand aan de toediening van de behandeling kregen de patiënten anesthesie op basis van de lokale praktijk. Alle patiënten kregen algehele anesthesie of een roesje.

**Resultaten voor primaire en secundaire eindpunten bij baseline en verandering ten opzichte van baseline in een dubbelblind klinisch onderzoek met parallelle groepen**

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

<b>Dagelijks aantal urinelozingen overdag<sup>b</sup></b> Gemiddelde bij baseline Gemiddelde verandering* in week 12** (95% BI)	8,1 -1,0 (-3,0; 1,0)	8,5 0,3 (-1,7; 2,4)	11,2 -1,8 (-3,9; 0,2)	0,5743	0,1451
<b>Dagelijks aantal episoden van aandrang overdag<sup>b</sup></b> Gemiddelde bij baseline Gemiddelde verandering* in week 12** (95% BI)	4,4 -2,2 (-4,1; -0,3)	5,4 -1,8 (-3,8; 0,2)	7,5 -1,9 (-3,9; 0,2)	0,8206	0,9604

BI = betrouwbaarheidsinterval

\* De gemiddelde verandering vanaf baseline volgens de kleinste-kwadratenmethode (Least Squares (LS)), het behandelingsverschil, het 95% BI en de p-waarde zijn gebaseerd op een ANCOVA-model met de beginwaarde als covariabele en de behandelingsgroep als factor. De 'last observation carried forward' (LOCF)-waarden werden gebruikt om de primaire werkzaamheidsvariabele te analyseren.

\*\* Primair tijdstip

a. Primaire variabele.

b. Secundaire variabele.

c. P-waarden worden verkregen met de Cochran–Mantel–Haenszel-test, gestratificeerd op incontinentie-episoden bij urineringsaandrang overdag bij baseline ( $\leq 6$  of  $> 6$ ). Het exacte (Clopper-Pearson) 95% BI wordt vastgesteld met behulp van de binomiale verdeling.

Van de 55 pediatrische patiënten die bij baseline negatief getest zijn voor bindende antilichamen of neutraliserende antilichamen en die minstens één beoordeelbare waarde na het begin hadden van één gerandomiseerde dubbelblinde studie, ontwikkelde geen enkele patiënt neutraliserende antilichamen na het krijgen van 25 tot 100 eenheden BOTOX.

### Urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit

#### **Pivotale fase 3 klinische studies**

Twee dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, multicentrische klinische fase 3-onderzoeken werden uitgevoerd bij patiënten met urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit met ofwel spontane mictie dan wel katheterisatie. In totaal namen 691 patiënten met een ruggenmergletsel of multiple sclerose deel, bij wie het resultaat van de behandeling met ten minste één anticholinergicum niet bevredigend was. Deze patiënten werden gerandomiseerd voor de behandeling met respectievelijk 200 eenheden BOTOX (n=227), 300 eenheden BOTOX (n=223), of placebo (n=241).

In beide fase 3-onderzoeken werden significante verbeteringen gemeld van de primaire werkzaamheidsvariabele (de frequentie van incontinentievoorvallen per week) vanaf de baseline tot het primaire werkzaamheidspunt na 6 weken voor BOTOX (200 eenheden en 300 eenheden) in vergelijking met placebo, inclusief het percentage van droge patiënten. Er werden significante verbeteringen van urodynamische parameters waargenomen, waaronder toename van de maximale cystometrische capaciteit en afname van de piekdetrusordruk tijdens de eerste onvrijwillige detrusorcontractie. In vergelijking met placebo werden ook significante verbeteringen waargenomen van de scores van de door de patiënt gemelde, incontinentiespecifieke, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit zoals gemeten met de I-QOL (waaronder mijndend gedrag, psychosociale invloed en sociale gêne). BOTOX 200 eenheden deed niet onder voor BOTOX 300 eenheden en vertoonde wel een gunstiger veiligheidsprofiel.

De resultaten van de gepoolde hoofdonderzoeken worden hieronder weergegeven:

**Primaire en secundaire eindpunten bij de baseline en veranderingen ten opzichte van de baseline in gepoolde hoofdonderzoeken:**

	<b><u>BOTOX 200 eenheden (N=227)</u></b>	<b><u>Placebo (N=241)</u></b>	<b><u>p-waarde</u></b>
<b>Wekelijkse aantal episoden van urine-incontinentie*</b>			
Gemiddelde bij baseline	32,4	31,5	
Gemiddelde verandering in week 2	-17,7	-9,0	p<0,001
<b>Gemiddelde verandering in week 6<sup>a</sup></b>	<b>-21,3</b>	<b>-10,5</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Gemiddelde verandering in week 12	-20,6	-9,9	p<0,001
<b>Maximale cystometrische capaciteit (ml)</b>			
Gemiddelde bij baseline	250,2	253,5	
<b>Gemiddelde verandering in week 6<sup>b</sup></b>	<b>+153,6</b>	<b>+11,9</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Maximale detrusordruk tijdens de 1<sup>ste</sup> onvrijwillige detrusorcontractie (cmH<sub>2</sub>O)</b>			
Gemiddelde bij baseline	51,5	47,3	
<b>Gemiddelde verandering in week 6<sup>b</sup></b>	<b>-32,4</b>	<b>+1,1</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Totaalscore op de vragenlijst Incontinence Quality of Life<sup>c,d</sup></b>			
Gemiddelde bij baseline	35,37	35,32	
<b>Gemiddelde verandering in week 6<sup>b</sup></b>	<b>+25,89</b>	<b>+11,15</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Gemiddelde verandering in week 12	+28,89	+8,86	p<0,001

\* Het percentage van droge patiënten (zonder incontinentie) gedurende week 6 was 37% in de groep met BOTOX 200 eenheden en 9% in de placebogroep. Het percentage van patiënten met een afname van ten minste 75% van het aantal incontinentievoorvallen vergeleken met de baseline was respectievelijk 63% en 24%. Het percentage van patiënten met een afname van ten minste 50% ten opzichte van de baseline was respectievelijk 76% en 39%.

<sup>a</sup> Primaire eindpunt

<sup>b</sup> Secundaire eindpunten

<sup>c</sup> De totale scoreschaal van de I-QOL ligt tussen 0 (maximaal probleem) en 100 (helemaal geen probleem).

<sup>d</sup> Het vooraf gespecificeerde MID (Minimally Important Difference, minimaal verschil van belang) voor de I-QOL-totaalscore in de hoofdonderzoeken was 8 punten op basis van gemelde MID-schattingen van 4-11 punten bij patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit.

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

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

In de pivotale studies ontwikkelde geen enkele van de 475 patiënten met neurogene overactiviteit van de detrusor van wie de stalen geanalyseerd werden neutraliserende antilichamen. Bij de patiënten van wie de monsters geanalyseerd werden in het ontwikkelingsprogramma voor het geneesmiddel (met inbegrip van de open extensiestudie), ontwikkelden zich neutraliserende antilichamen bij 3 van de 300 patiënten (1,0%) die alleen doses van 200 eenheden BOTOX hadden gekregen en bij 5 van de 258 patiënten (1,9%) die minstens één dosis van 300 eenheden hadden

gekregen. Vier van die acht patiënten bleven een klinisch nut ervaren. In vergelijking met de algemene populatie die met BOTOX werd behandeld, was de duur van de respons over het algemeen korter bij patiënten die neutraliserende antilichamen ontwikkelden, waardoor die vaker werden behandeld (zie rubriek 4.4).

### Postmarketingstudie

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

In vergelijking met de placebo leidde de behandeling met BOTOX (100 eenheden) bij het primaire eindpunt op 6 weken tot significante verbeteringen van het primaire evaluatiecriterium voor werkzaamheid, namelijk de verandering ten opzichte van de baseline van de dagelijkse frequentie van incontinentie-episoden, met inbegrip van het percentage patiënten dat droog bleef. Er werden ook significante verbeteringen gezien in de urodynamische parameters en de 'Incontinence Quality of Life'-vragenlijst (I-QOL), met inbegrip van beperkend vermijdingsgedrag, psychosociale impact en sociale schaamte.

De resultaten van de postmarketingstudie worden hieronder weergegeven:

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

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

\* Het percentage droge patiënten (zonder incontinentie) tot en met week 6 was 53,0% (groep met 100 eenheden BOTOX) en 10,3% (placebo)

<sup>a</sup> Primair eindpunt

<sup>b</sup> Secundaire eindpunten

<sup>c</sup> De totale I-QOL-score varieerde van 0 (maximale problemen) tot 100 (helemaal geen probleem).

<sup>d</sup> Het vooraf gedefinieerde minimaal belangrijke verschil (minimally important difference of MID) voor de totale I-QOL-score was 11 punten, gebaseerd op gemelde schattingen van het MID van 4-11 punten bij patiënten met neurogene overactiviteit van de detrusor.

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

#### Neurogene detrusoroveractiviteit bij kinderen

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

#### Beginwaarde en veranderingen ten opzichte van de beginwaarde in dagelijkse frequentie van urinaire incontinentie overdag, urinevolume bij de eerste katheterisatie 's ochtends en maximale detrusordruk tijdens de opslagfase (cmH<sub>2</sub>O) in een dubbelblinde, parallelgroep klinische studie

	<b>BOTOX 200 eenheden (N=30)</b>	<b>BOTOX 100 eenheden (N=45)</b>	<b>BOTOX 50 eenheden (N=38)</b>	<b>p- waarde*</b>	<b>p- waarde*</b>
				<b>BOTOX 200 vs. 50 eenheden</b>	<b>BOTOX 100 vs. 50 eenheden</b>
<b>Dagelijkse aantal episoden van urine incontinentie overdag<sup>a</sup></b>					
Gemiddelde beginwaarde (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2,8 (1,04)		
Gemiddelde verandering* in week 2	-1,1	-1,0	-1,2		
Gemiddelde verandering* in week 6** (95% BI)	-1,3 (-1,8; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	-1,3 (-1,7; -0,9)	0,9123	0,9949

Gemiddelde verandering* in week 12	-0,9	-1,4	-1,2		
<b>Urinevolume bij de eerste katheterisatie 's ochtends (ml)<sup>b</sup></b>					
Gemiddelde beginwaarde (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Gemiddelde verandering* in week 2	63,2	29,4	31,6		
Gemiddelde verandering* in week 6** (95% BI)	87,5 (52,1; 122,8)	34,9 (7,9; 61,9)	21,9 (-7,2; 51,1)	0,0055	0,5117
Gemiddelde verandering* in week 12	45,2	55,8	12,9		
<b>Maximale detrusordruk tijdens de opslagfase (cmH<sub>2</sub>O)<sup>b</sup></b>					
Gemiddelde beginwaarde (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Gemiddelde verandering* in week 6** (95% BI)	-27,3 (-36,4; -18,2)	-20,1 (-27,3; -12,8)	-12,9 (-20,4; -5,3)	0,0157	0,1737

BI = betrouwbaarheidsinterval

\*Kleinste kwadrantenmethode (Least Squares (LS)) gemiddelde verandering en 95% BI en p-waarden zijn gebaseerd op het ANCOVA-model met de beginwaarde als covariabele, en behandelingsgroep, leeftijd (< 12 jaar of ≥ 12 jaar), beginwaarde frequentie van urinaire incontinentie overdag (≤ 6 of > 6), en behandeling met anticholinergica (ja/nee) bij het begin als factoren.

\*\* *Primair tijdstip*

<sup>a</sup> *Primair eindpunt*

<sup>b</sup> *Secundair eindpunt*

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

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

## **HUID- EN HUIDGERELATEERDE AANDOENINGEN**



### Primaire hyperhidrose van de oksels

Er werd een dubbelblind, multicentrisch klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een aanhoudende bilaterale primaire hyperhidrose van de oksels, gedefinieerd als een gravimetrische meting van ten minste 50 mg spontane zweetproductie per oksel gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur en in rust. 320 patiënten werden gerandomiseerd voor de behandeling met 50 eenheden BOTOX (n=242) of placebo (n=78). Er werd bepaald dat een respons op de behandeling gelijk stond aan een afname van het zweten in de oksels met ten minste 50%. Bij de evaluatie 4 weken na de injectie (primaire eindpunt) was het responspercentage in de BOTOX-groep 93,8%, tegenover 35,9% in de placebogroep ( $p < 0,001$ ). De incidentie van patiënten met respons in de BOTOX-groep bleef gedurende 16 weken op alle tijdstippen na de behandeling significant hoger ( $p < 0,001$ ) dan in de placebogroep.

Bij 207 geschikte patiënten die maximaal 3 behandelingen met BOTOX kregen, werd een open-label vervolgonderzoek uitgevoerd. In het algemeen voltooiden 174 patiënten de volledige duur (16 maanden) van de 2 onderzoeken samen (4 maanden dubbelblind en 12 maanden open-label). De incidentie van de klinische respons 16 weken na de eerste (n=287), de tweede (n=123) en de derde (n=30) behandeling was respectievelijk 85,0%, 86,2% en 80%. Het effect in het gecombineerde onderzoek met een enkele dosis en het open-label vervolgonderzoek duurde gemiddeld 7,5 maanden na de eerste behandeling, maar bij 27,5% van de patiënten hield het effect 1 jaar of langer aan.

Er is een beperkte ervaring in klinisch onderzoek naar het gebruik van BOTOX bij kinderen tussen 12 en 18 jaar die lijden aan primaire hyperhidrose van de oksels. Een enkelvoudig, niet-gecontroleerd veiligheidsonderzoek met herhaaldosering werd gedurende een jaar uitgevoerd bij pediatrie patiënten tussen 12 en 17 jaar (n=144) uit de VS met ernstige primaire hyperhidrose van de oksels. De deelnemers waren voornamelijk vrouwen (86,1%) en blank (82,6%). De deelnemers werden behandeld met een dosis van 50 eenheden per oksel met een totale dosis van 100 eenheden per patiënt per behandeling. Er werden echter geen onderzoeken uitgevoerd naar de bevindingen met betrekking tot de dosering bij adolescenten, waardoor er geen dosis kan worden aanbevolen. Er werden geen conclusies getrokken over de werkzaamheid en de veiligheid van BOTOX in deze groep.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Algemene kenmerken van het werkzame bestanddeel:

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

Gezien de aard van dit product werden geen klassieke absorptie-, distributie-, biotransformatie- en eliminatieonderzoeken uitgevoerd met het werkzame bestanddeel.

### Kenmerken bij patiënten:

Er wordt aangenomen dat de systemische distributie van BOTOX in therapeutische doses laag is. Klinische onderzoeken met single-fiber-elektromyografie hebben een verhoogde elektrofysiologische neuromusculaire activiteit aangetoond in spieren verder van de injectieplaats zonder bijbehorende klinische tekenen of symptomen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Reproductieonderzoeken

Bij intramusculaire injectie van BOTOX bij zwangere muizen, ratten en konijnen tijdens de periode van organogenese bedroeg het NOAEL (No Observed Adverse Effect Level of niveau zonder schadelijk effect) op het vlak van de ontwikkeling respectievelijk 4, 1 en 0,125 eenheden/kg. Hogere

doseringen resulteerden in een lager foetaal lichaamsgewicht en/of een tragere ossificatie en bij konijnen werden miskramen waargenomen.

#### Vruchtbaarheid en voortplanting

Het reproductieve NOEL na een intramusculaire injectie van BOTOX bedroeg bij mannelijke ratten 4 eenheden/kg en bij vrouwelijke ratten 8 eenheden/kg. Hogere doseringen werden geassocieerd met dosisafhankelijke vermindering van de vruchtbaarheid. Als er bevruchting had plaatsgevonden, werden de aantallen of de levensvatbaarheid van de embryo's verwekt door behandelde mannelijke of vrouwelijke ratten niet beïnvloed.

#### Andere onderzoeken

Naast de reproductietoxicologie zijn op BOTOX de volgende preklinische veiligheidsonderzoeken uitgevoerd: acute toxiciteit, toxiciteit na herhaalinjectie, lokale tolerantie, mutageniciteit, antigeniciteit, compatibiliteit met humaan bloed. Deze onderzoeken tonen geen speciaal risico voor mensen aan bij toediening van klinisch relevante doses.

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

Bij ratten werd geen systemische toxiciteit waargenomen na één enkele injectie van <50 eenheden/kg BOTOX in de detrusor. Als simulatie van injectiefouten werd bij apen één enkele dosis BOTOX (van ~7 eenheden/kg) toegediend in het prostaatgedeelte van de urethra en het proximale rectum, de vesicula seminalis en de blaaswand, of de uterus (~3 eenheden/kg), zonder dat klinische bijwerkingen optraden. In een onderzoek van 9 maanden met herhaaldosering in de detrusor (4 injecties), werd ptosis waargenomen bij 24 eenheden/kg en mortaliteit bij  $\geq 24$  eenheden/kg. Degeneratie/regeneratie van spiervezel werd waargenomen in skeletspierweefsel van dieren met doses van 24 eenheden/kg en meer. Deze myopathische veranderingen werden beschouwd als secundaire effecten van systemische blootstelling. Daarnaast werd degeneratie van spiervezel waargenomen bij één dier met 12 eenheden/kg. De betreffende laesie was van minimale ernst en leek niet samen te hangen met klinische symptomen. Samenhang met de BOTOX-behandeling kon niet met zekerheid worden vastgesteld. De dosis van 12 eenheden/kg komt overeen met het drievoud van de aanbevolen klinische dosis BOTOX van 200 eenheden voor urine-incontinentie door neurogene detrusoroveractiviteit (bij een patiëntgewicht van 50 kg).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Humaan albumine  
Natriumchloride

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Potentiestudies hebben aangetoond dat het product na reconstitutie tot 5 dagen lang kan worden bewaard bij 2-8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en de bewaarcondities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal mag de bewaartijd niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C tenzij de reconstitutie/dilutie (enz.) heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ongekleurd, type I glazen injectieflacon met een nominale capaciteit van 10 ml, voorzien van een chloorbutylrubberen stop en een verzegelde aluminium sluiting.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het is raadzaam om de oplossing te reconstitueren en de injectiespuit klaar te maken boven met plastic beklede papieren doeken, in het geval u zou morsen.

BOTOX mag enkel worden gereconstitueerd met een steriele niet-geconserveerde fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride oplossing voor injectie). De juiste hoeveelheid verdunningsmiddel moet in een injectiespuit worden getrokken. Zie rubriek 4.2 voor verdunningsinstructies.

Als u bij één injectieprocedure verschillende maten van injectieflacons BOTOX gebruikt, moet u goed opletten dat u de juiste hoeveelheid verdunningsmiddel gebruikt om een bepaald aantal eenheden per 0,1 ml te bereiden. De hoeveelheid verdunningsmiddel verschilt tussen BOTOX 50 Allerganeenheden, BOTOX 100 Allerganeenheden en BOTOX 200 Allerganeenheden. Elke injectiespuit moet worden voorzien van een correct etiket.

BOTOX wordt gedenatureerd bij vorming van luchtbelletjes of hevig schudden. Daarom moet het verdunningsmiddel voorzichtig in de injectieflacon worden gespoten. Gooi de injectieflacon weg als het verdunningsmiddel door een vacuüm niet in de injectieflacon wordt gezogen. Gereconstitueerde BOTOX is een heldere kleurloze tot lichtgele oplossing zonder zwevende deeltjes. De gereconstitueerde oplossing moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd op helderheid en afwezigheid van zwevende deeltjes. Na reconstitutie in de injectieflacon kan BOTOX vóór gebruik nog 24 uur in de koelkast (2 tot 8 °C) worden bewaard. De datum en het tijdstip van reconstitutie moeten op de daarvoor bestemde ruimte op het etiket worden genoteerd. BOTOX moet echter onmiddellijk worden gebruikt als het in een injectiespuit verder wordt verdund voor injectie in de musculus detrusor. Dit product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik en alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Voor een veilige verwijdering moeten niet-gebruikte injectieflacons met een kleine hoeveelheid water worden gereconstitueerd en vervolgens worden geautoclaveerd. Gebruikte injectieflacons, injectiespuiten, gemorst product, enzovoort moeten worden geautoclaveerd, ofwel moet de resterende BOTOX-oplossing gedurende 5 minuten worden geïnactiveerd met een verdunde hypochlorietoplossing (0,5%).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

AbbVie B.V.  
Wegalaan 9  
2132 JD Hoofddorp  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 117147

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 september 2015

Datum van laatste verlenging: 6 juli 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1: 19 april 2024