



Szakmai beszélgetés és vacsora 2014. szeptember 23.

Kedves Doktornő / Doktor Úr!

Az Ewopharma AG Képviselőtársunk Allergan üzletága tájékoztatja, hogy vacsorával egybekötött szakmai estet szervez Budapesten **2014. szeptember 23-án (kedden) 19.00 órakor.**

Téma:

Botox® alkalmazása cerebrális paresisben különböző megközelítésekből

- Hol tart Magyarország?
- Finanziális háttér
- Neurológiai, ortopédiai, rehabilitációs nézőpont
- A témában felmerülő kérdések – szakértői válaszok

Meghívott szakértők:

dr. habil. Vekerdy-Nagy Zsuzsanna (DEKK ORFMT)

dr. Terebessy Tamás (SE Ortopédiai Klinika)

A rendezvényen való részvétel ingyenes.

**A résztvevők száma limitált, a helyeket a jelentkezések sorrendjében töltjük be.
Várom megtisztelő visszajelzését – szeptember 2-ig – részvételi szándékával kapcsolatban az aláírásban szereplő elérhetőségeken.**

További kérdésekkel kapcsolatban szívesen állok rendelkezésére!

Üdvözlettel:

Petz, Viktória

Key Account Manager
Neurosciences Hungary
ALLERGAN

Mobile: +36 30 535 23 72

E-mail: v.petz@ewopharma.hu

Rövidített Alkalmazási előírás

1. Botox 100 Allergan egység por oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg tartalma: 100 Allergan egység⁺ A típusú botulinum toxin*.

* Clostridium botulinum baktérium eredetű

⁺ egy egység megfelel az elkészített injekció, intraperitonálisan, egérbe fecskendezett letális dózisának középértékével (LD₅₀).

A botulinum toxin egység specifikusan a Botox injekcióra vonatkozik és nem alkalmazható más botulinum toxin készítményekre.

Terápiás javallatok: *Blepharospasmus, a hemifaciális spasmus* és társuló fokális dystóniák. *Cervicalis dystonia* (spasticus torticollis). *Fokális spasmusok:* újszülöttkori agykárosodással összefüggő bénulásban ('cerebral palsy) (Little-kórban) szenvedő, ambulánsan kezelt gyermekeknél 2 éves életkor felett a spasticus tónusfokozódás következtében kialakuló dinamikus equinovarus elváltozás kezelésére és stroke utáni kéz- és csuklóspasmusok kezelésére felnőtt betegeknek. A *hónaljárok* olyan súlyos primer *hyperhydrosis*a, ami a napi életvitelt hátrányosan befolyásolja és helyi kezelésre nem reagál. *Húgyhólyag működési zavarai.* A vizeletinkontinencia tüneteivel járó idiopátiás hiperaktív hólyag, gyakran jelentkező sürgető vizeletürítési inger olyan felnőtt betegeknek, akik nem kielégítően reagálnak az antikolinerg gyógyszerekre, vagy ezeket nem képesek tolerálni; Felnőtteknél stabil subcervicalis gerincvelő sérülés vagy multiplex sclerosis következményeként a neurogén eredetű detrusor izomzat túlműködés miatt kialakult neurogén hólyaghoz társuló vizeletinkontinencia. *Krónikus migrén* (legalább 3 hónapja jelentkező, havonta legalább 15 napot érintő fejfájás, amelyekből legalább havonta 8 nap migrénes panaszokkal jár) kritériumainak megfelelő tünetek csökkentésére olyan felnőtteknél, akik nem megfelelően reagáltak profilaktikus migrén elleni gyógyszerekre vagy ezeket nem tudták tolerálni

Adagolás és alkalmazás: Adagolás. **A Botox injekció ajánlott adagjai nem helyettesíthetők más botulinum toxin készítmények adagjaival. Az Allergan egységekben ajánlott adagok különböznek más botulinum toxin készítményekétől.**

Fontos információ: Amennyiben egy injekciós eljárás során különböző hatóanyag-tartalmú Botox injekciós üvegeket használnak, oda kell figyelni arra, hogy a 0,1 ml oldatonként megfelelő számú egységet tartalmazó oldat előállításához a helyes mennyiségű oldószert használják. Az oldószert mennyisége az 50 Allergan egységet, a 100 Allergan egységet és a 200 Allergan egységet tartalmazó Botox injekciós üveg esetében változik. Az egyes fecskendőket ennek megfelelően kell jelölni.

A Botox készítményt kizárólag steril, injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal szabad feloldani. Az oldószert megfelelő mennyiségét (lásd az alábbi oldási táblázatot) kell egy fecskendőbe felszívni.

Hiperaktív hólyag kezelésekor a 100 Allergan egységet tartalmazó üvegre vonatkozó hígítási utasítások: Egy 100 Allergan Botox egységet tartalmazó üveg tartalmát 10 ml, tartósítószerrel nem tartalmazó 0,9%-os sóoldattal oldja fel, és finoman keverje össze. Az üvegből 10 ml-t szívjon fel egy 10 ml-es fecskendőbe. Ennek eredményeként a 10 ml-es fecskendő összesen 100 Allergan egységnyi feloldott Botox-ot tartalmaz. A fecskendőben való feloldás után azonnal használja fel. A fel nem használt sóoldatot meg kell semmisíteni.

A neurogén eredetű detrusor izomzat túlműködés miatt bekövetkező vizeletinkontinencia kezelésekor két 100 Allergan egységet tartalmazó üvegre vonatkozó hígítási utasítások:

Két darab 100 Allergan Botox egységet tartalmazó üveg tartalmát egyenként 6 ml, tartósítószerrel nem tartalmazó 0,9%-os sóoldattal oldja fel, és finoman keverje össze. Mindegyik üvegből 4-4 ml-t szívjon fel két darab 10 ml-es fecskendőbe. Az egyes üvegekben visszamaradó 2 - 2 ml-nyi oldatot egy harmadik 10 ml-es fecskendőbe szívja fel. A feloldást fejezze be úgy, hogy minden egyes 10 ml-es fecskendőbe további 6 ml, tartósítószerrel nem tartalmazó 0,9%-os sóoldatot szív fel, majd ezt finoman keverje össze. Ennek eredményeként a három 10 ml-es fecskendő összesen 200 Allergan egységnyi feloldott Botox-ot tartalmaz. A fecskendőben való feloldás után azonnal használja fel. A fel nem használt sóoldatot meg kell semmisíteni. A készítmény egyszeri használatra szolgál, a fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Időskorú betegek A hiperaktív hólyag kivételével összességében az időskori adagolásra vonatkozóan megfelelő vizsgálatokat nem végeztek. Javasolt a legalacsonyabb hatásos adag alkalmazása úgy, hogy az injekciók között a leghosszabb klinikailag javasolt időszak teljen el. Azokat az időskorú betegeket, akiknek a kórtörténetében súlyos betegség szerepel és akik egyidejűleg más gyógyszereket is szednek, fokozott óvatossággal kell kezelni .

Gyermekek Nem állnak rendelkezésre adatok.

Adagolás módja Lásd az egyes javallatokra vonatkozóan alább megadott specifikus útmutatót.

A Botox-ot csak a megfelelő szakképesítéssel rendelkező orvosok adhatják be, akiknek tapasztalata van a kezelésben és a szükséges eszközök alkalmazásában. Általánosan érvényes optimális adagok nem állapíthatóak meg és nem adható meg általánosságban az izmonkénti beadási helyek optimális száma sem. Az egyedi adagolási protokollokat ezért a kezelőorvosnak kell kidolgozni. Az optimális dózisszinteket titrálással kell meghatározni, azonban a javasolt maximális adagot nem szabad meghaladni.

2. **Blepharospasmus / hemifacialis spasmus:** A feloldott Botox készítményt 27-30-as (0,40-0,30 mm) steril tűvel kell beadni. Elektromiográfiás ellenőrzés nem szükséges. A javasolt kezdő dózis 1,25-2,5 E a felső szemhéj orbicularis oculi izmának medialis és lateralis, valamint az alsó szemhéj ocularis izmának lateralis részeibe fecskendezve. A kezelés kiegészíthető a szemöldök területének és az orbicularis izom lateralis részének, valamint az arc felső részén lévő pontok infiltrálásával, ha az itt jelentkező spasmus a látást is befolyásolja. A levator palpebrae superioris injektálásának elkerülése csökkentheti ptosis fellépésnek veszélyét. Az alsó szemhéj mediális része injektálásának elkerülése, és ezáltal a lefelé, ferdén történő diffúzió csökkentése csökkentheti a diplopia kialakulásának veszélyét. Az érezhető hatás kezdete általában három napon belül jelentkezik és a kezelés után 1-2 héttel éri el maximumát. A kezelés hatása kb. 3 hónapig tart, ezután szükség szerint ismételt. Ismételt kezelésnél a dózis akár a kétszeresére is emelhető, ha az első beadás után nem volt kielégítő a hatás. Csak kicsivel jobb hatás várható a beadási helyenkénti 5,0 E-nél nagyobb dózis alkalmazásától. A kezdő dózis ne haladja meg a szemenkénti 25 E-t. Általában nem várható hatásfokozódás a 3 hónapnál gyakoribb alkalmazástól sem. Blepharospasmus kezelésénél az összdózis nem haladhatja meg a 12 hetenkénti 100 Allergan egységet. A hemifacialis spasmusban vagy a VII. agyideg rendellenességeiben szenvedő betegeket a féloldali blepharospasmushoz hasonlóan kell kezelni az egyéb érintett arcizmok szükség szerinti beinjektálásával. Cervicalis dystonia A feloldott Botox beadásához megfelelő méretű 25-30-as (0,50-0,30 mm) tűt kell használni. Klinikai vizsgálatokban a cervicalis dystonia kezelése jellemzően a sternocleidomastoideus, a levator scapulae, a scalenus, a splenius capitis, semispinalis, longissimus és/vagy a trapezius Botox injekcióval való injektálásával történik. Ez a lista nem teljes, mivel bármely, a fej mozgásában részt vevő izom érintett lehet és kezelést igényelhet. A megfelelő dózis kiválasztásakor figyelembe kell venni az izomtömeget és a hypertrophia vagy atrophia fokát.
3. Cervicalis dystoniában az izomaktivációs mintázatok spontán változhatnak anélkül, hogy a dystonia klinikai megjelenésében változás lenne észlelhető. Ha nehézséget jelent az egyes izmok izolálása, akkor az injekciót elektromiográfiás ellenőrzés mellett kell beadni. A cervicalis dystoniában végzett Botox kezelés biztonságosságának és hatásosságának megállapítása érdekében kontroll használatával végzett kezdeti klinikai vizsgálatokban a feloldott Botox adagja 140-280 E volt. Az újabb vizsgálatokban az adag 95-360 E között változott (kb. 240 E átlaggal). Mint minden gyógyszeres kezelésnél a korábban kezelésben nem részesült betegek kezelését a legalacsonyabb hatásos dózissal kell kezdeni. Ne adjunk 50 E-nél nagyobb dózist ugyanazon beadási helyre. Ne adjunk 100 E-nél többet a sternocleidomastoideus izomba. A sternocleidomastoideus izmot ne injektáljuk bilaterálisan, ezáltal csökkenthetjük dysphagia előfordulásának valószínűségét. Az első kezelés alkalmával semmiképpen ne adjunk 200 E-nél nagyobb összdózist. A következő kezeléseknél a dózist a kezelésre adott kezdeti válasz függvényében határozzuk meg. Egy kezelés alkalmával ne adjunk 300 E-nél nagyobb összdózist. A beadási helyek optimális száma az izom méretétől függ. A klinikai hatás kezdete általában 2 héten belül jelentkezik és a kezelés után 6 héttel éri el maximumát. Tíz hétnél rövidebb kezelési intervallumok nem javasoltak. A hatás időtartamában a klinikai vizsgálatok során jelentős különbségek mutatkoztak (2-33 hét). A hatás jellemzően kb. 12 hétig tart.
4. **Születés kori agykárosodás (Little-kór)** A feloldott Botox -ot steril, 23-26-os (0,6-0,45 mm) tűvel kell beadni. Az adagot osztva, külön injekciók formájában az érintett m. gastrocnemius mediális és laterális fejébe kell beadni. Hemiplegiában az ajánlott teljes kezdő dózis 4 E/ttkg az érintett végtagba. Diplegiában az ajánlott teljes kezdő dózis 6 E/ttkg a végtagok közt elosztva. A teljes adag ne haladja meg a 200 E-et. A klinikai hatás általában a kezelés utáni első 2 hétben jelentkezik. Ismételt kezelést az előző injekció klinikai hatásának csökkenésekor kell végezni, de nem gyakrabban, mint háromhavonta. Lehetséges, hogy az adagolási rendet úgy válasszuk meg, hogy a kezeléseket közt legalább 6 hónap teljen el.
1. **Stroke utáni fokális felső végtag spasmusok** A feloldott Botox-ot felületes izmok esetében steril, 25, 27 vagy 30-as tűvel kell beadni. Mélyebben fekvő izmok injektálásához hosszabb tűt használunk. Az érintett izmok lokalizálásához az elektromiográfiás ellenőrzés vagy az izomstimulációs technikák hasznosak lehetnek. A több helyre történő beadás lehetővé teszi, hogy a Botox minél egyenletesebben kerüljön kapcsolatba az izom beidegzési területével és különösen hasznos nagyobb izmok esetén.

A megfelelő dózist és a beadási helyek számát a beteg egyéni igényei szerint kell meghatározni, figyelembe véve az érintett izmok méretét, számát és elhelyezkedését, a spasmus súlyosságát, az esetleges helyi izomgyengeséget és a beteg korábbi kezelésekre adott válaszát. A kontroll és a nyílt nem kontroll klinikai vizsgálatokban 200-240 E közötti adagokat alkalmaztak egy-egy kezelés során az érintett izmok közt elosztva. Nem szabad 12 hétnél korábban ismételt injekciót adni. A spasticitás foka és típusa az ismételt kezelésnél szükségessé teheti más izmok injektálását és a Botox injekció adagjának módosítását. A legalacsonyabb hatásos adagot kell alkalmazni.

1. **Hónaljrákok primer hyperhidrosisa** A feloldott Botox-ot (100E/4 ml) 30-as tűvel kell beadni. Egy-egy hónalj kezelése során 50 E botulinum toxint kell befecskendezni intradermálisan, több helyre egyenletesen elosztva, egymástól megközelítőleg 1-2 cm-re mind a két axilla hyperhidrotikus területén. A hyperhidrotikus terület standard festési eljárásokkal (pl. a Minor-féle jód-keményítő próba) határozható meg. Az axillánkénti 50 egységtől eltérő dózisoskat nem vizsgálták, ezért eltérő adagolás nem javasolható. A klinikai javulás rendszerint az injekció beadását követő egy héten belül lép fel. Az injekció ismételt adására akkor kerülhet sor, ha az előző injekció klinikai hatása csökken és azt a kezelőorvos szükségesnek tartja. Az injekciók nem adhatók 16 hétnél rövidebb időközönként.

Hólyagműködési zavarok Heveny húgyúti fertőzésben szenvedő beteget nem lehet kezelni.

A kezelés előtti 1 – 3. napon, a kezelés napján, valamint a kezelést követő 1 – 3. napon profilaktikusan antibiotikumokat kell adni a betegeknek. Javasolt, hogy legalább 3 nappal az injekciók beadása előtt a betegek hagyják abba thrombocytá-aggregáció gátlók szedését. Az antikoaguláns kezelésben részesülő betegeket a vérzés kockázatának a csökkentése érdekében megfelelően kell kezelni.

A vizeletinkontinencia kezelésére a Botox-ot olyan orvosoknak kell beadnia, akik jártasak a hólyagműködési zavar kivizsgálásában és kezelésében (például urológusok és urológiára specializált nőgyógyászok). Hiperaktív hólyag: A kezelést végző intézmény helyi gyakorlatának megfelelően az injekció beadása előtt hígított helyi érzéstelenítőt lehet intravesicalisan alkalmazni, a beteg szédülése mellett vagy anélkül. Ha lokális anesztetikummal feltöltik a hólyagot, az injekciós kezeléssel kapcsolatos további lépések megtétele előtt a hólyagot drenálni kell és steril sóoldattal át kell öblíteni.

A javasolt adag 100 egység Botox, amit a detrusor izomzatba 20 helyre, 0,5 ml-es (5 egység) injekciónként kell beadni. A feloldott Botox (100 E/10 ml) készítményt a detrusor izomzatba hajlékony vagy merev cisztoszkoopon keresztül lehet befecskendezni a trigonum és a bázis elkerülése mellett. A hólyagot elegendő sóoldattal fel kell tölteni annak érdekében, hogy az injekciók számára megfelelő képességet érjenek el, azonban a hólyag túltöltését kerülni kell. Az injekciós tüt az injekciók beadásának az elkezdése előtt körülbelül 1 ml (a tüt hosszától függően változó térfogatú) feloldott Botox készítménnyel elő kell készíteni a tüben lévő levegő eltávolítása érdekében.

A tüt a detrusor izomzatba körülbelül 2 mm mélyen kell beszúrni és 20, egyenként 0,5 ml (összesen 10 ml) térfogatú injekciót kell beadni egymástól körülbelül 1 cm-re (lásd az alábbi ábrát). Az utolsó injekció kapcsán körülbelül 1 ml steril fiziológiás sóoldatot kell beinjektálni annak érdekében, hogy a teljes dózis beadásra kerüljön. Az injekciók beadása után a hólyagfal láthatóvá tétele érdekében használt sóoldatot nem szabad leengedni annak érdekében, hogy a beteg még a rendelő elhagyása előtt demonstrálni tudja, hogy képes vizeletürítésre. A beteget az utolsó injekció beadása után legalább 30 percen át meg kell figyelni egészen addig, amíg a spontán vizeletürítésre sor nem kerül.

A beteg klinikai állapotában 2 héten belül javulás következhet be. A betegeknél mérlegelni kell az ismételt injekciókat akkor, ha a korábbi injekció klinikai hatása csökkent (a fázis 3 klinikai vizsgálatokban a hatás időtartamának a középidéje 166 nap [~24 hét] volt), de a hólyag korábbi injekciós kezelését követő 3 hónapon belül nem kerülhet erre sor. Vizeletinkontinencia a detrusor-izomzat neurogén eredetű túlműködése miatt: A kezelést végző intézmény helyi gyakorlatának megfelelően az injekció beadása előtt hígított anesztetikumot lehet intravesicalisan alkalmazni, -szedációban vagy anélkül- vagy általános anesztéziát lehet alkalmazni. Ha lokális anesztetikummal feltöltik a hólyagot, az injekciós kezeléssel kapcsolatos további lépések megtétele előtt a hólyagot drenálni kell és steril sóoldattal át kell öblíteni. A javasolt adag 200 egység Botox, amit a detrusor-izomzatba 30 helyre, 1 ml-es (~6,7 egység) injekciónként kell beadni. A feloldott Botox készítményt (200 egység/30 ml) a detrusor izomzatba hajlékony vagy merev cisztoszkoopon keresztül kell befecskendezni, de a trigonumot és a bázist kerülni kell. A hólyagot megfelelő mennyiségű sóoldattal fel kell tölteni annak érdekében, hogy az injekciók beadásához megfelelő mértékben láthatóvá váljon a kezelendő terület, azonban a hólyag túlfeszítését kerülni kell. Az injekciós tüt (a tüt hosszától függően) körülbelül 1 ml-rel az injekciók beadásának az elkezdése előtt tele kell tölteni (elő kell készíteni), hogy ne legyen benne levegő. A tüt körülbelül 2 mm-nyire a detrusor izomzatba kell szúrni, az egyenként 1 ml-es (összesen 30 ml-es) térfogatú injekciók távolsága egymástól körülbelül 1 cm-re legyen (lásd a fenti ábrát). Az utolsó injekció során körülbelül 1 ml steril fiziológiás sóoldatot kell beinjektálni, annak érdekében, hogy a beteg a teljes adagot megkapja. Az injekciók beadását követően a hólyagfal vizualizálása érdekében használt sóoldatot le kell bocsátani. A beteget az injekciók beadása után legalább 30 percen keresztül meg kell figyelni. A klinikai javulás általában 2 héten belül bekövetkezik. Az injekciók ismételt beadását akkor kell mérlegelni, ha a korábbi injekciók klinikai hatása csökkent (a 200 egység Botox hatástartamának a középpértéke a fázis 3 klinikai vizsgálatok során 256-295 nap volt), azonban a hólyag korábbi injekciós kezelését követően nem kerülhet rá 3 hónapnál hamarabb sor.

Krónikus migrén Krónikus migrén esetében a diagnózis felállítását és az alkalmazandó Botox kezelést kizárólag a krónikus migrén kezeléséhez értő neurológusok ellenőrzése mellett szabad végezni. A krónikus migrén kezelésére javasolt feloldott Botox adagja 155 E – 195 E. 30 G, 1,15 cm hosszúságú tüvel 0,1 ml (5 E) injekciót kell i.m. alkalmazni 31 – legfeljebb 39 helyre. Az injekciókat 7 specifikus fej/nyak izom terület közt kell felosztani a lenti táblázatban meghatározott módon. A 2,3 cm hosszúságú türe rendkívül vastag nyakizomzatú betegek nyaki területén lehet szükség. A m.procerus kivételével, amelyet 1 helyen kell injektálni (középvonal), minden izmot bilaterálisan kell befecskendezni úgy, hogy az injekciós helyek fele a bal, fele a jobb oldalra essen a fej és nyak területén. **Ellenjavallatok**, A Botox ellenjavallt: a készítmény hatóanyagával, az A-típusú botulinum toxinnal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység; a javasolt injekciós helyeken fertőzés jelenléte esetén.

A hólyag működési zavarainak kezelésére alkalmazott Botox kezelés az alábbi esetekben is ellenjavallt: a kezelés időpontjában húgyúti fertőzésben szenvedő betegek, a kezelés időpontjában olyan heveny húgyúti retencióban szenvedő betegek, akiket nem katétereznek rutinszerűen, olyan betegek, akik nem képesek és/vagy nem hajlandóak rutinszerű katéterezésre a kezelés után, amennyiben az szükségessé válik.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések. A BOTOX javasolt adagját és az adagolás gyakoriságát nem szabad a túladagolásnak, a fokozott izomgyengeségnek, a toxin távoli helyre való terjedésének és a semlegesítő ellenanyagok képződésének a lehetősége miatt meghaladni. A korábban még nem kezelt betegeknél a terápia során kezdő adagolás az adott javallatban javasolt legalacsonyabb ajánlott dózissal kell kezdődjön. A készítményt rendelő orvosok és a betegek tisztában kell legyenek azzal, hogy mellékhatások attól függetlenül előfordulhatnak, hogy a korábbi injekciókat a beteg jól tolerálta. Beszámoltak olyan mellékhatásokról, amelyek azzal voltak kapcsolatosak, hogy a toxin a beadás helyétől távol került. Ez néha halálhoz vezetett, amely néha dysphagiával, pneumoniával és/vagy súlyos fogyatékossgal járt együtt. A tünetek megfelelnek a botulinum toxin hatásmechanizmusának. A terápiás adagokkal kezelt betegeknél fokozott izomgyengeség is jelentkezhet. A kockázatokat és az előnyöket az adott betegnél a Botox-szal végzett kezelés elkezdése előtt mérlegelni kell. A Botox injekció csak rendkívüli körülményekkel és szoros ellenőrzés mellett adható olyan betegeknél, akiknél a neuromuscularis ingerületátvitel zavarára utaló szubklinikai vagy klinikai jel van jelen, például myasthenia gravis vagy Eaton Lambert szindróma esetén, petifériás motoros neuropátiás betegségekben szenvedő betegeknél (pl. amyotrophiás lateral sclerosis vagy motoros neuropathia esetén), valamint idegrendszeri betegségben szenvedő betegeknél. Ezeknek a betegeknél még terápiás adagok mellett is fokozott lehet az érzékenysége az olyan szerek, mint a Botox injekció iránt, ami túlzott izomgyengeséget és a klinikailag jelentő szisztémás hatások, így súlyos dysphagia és légzési elégtelenség fokozott kockázatát eredményezheti. Ezeknél a betegeknél a botulinum toxin terméket szakorvosi ellenőrzés mellett kell adni és csak akkor szabad alkalmazni őket, ha úgy ítélik meg, hogy a kezelés előnye meghaladja a kockázatot. Azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében dyphagia és aspiráció szerepel, rendkívül körültekintően kell kezelni.

5. **Cervicalis dystonia** A cervicalis dystoniával kezelt betegeket tájékoztatni kell a dysphagia fellépésének lehetőségéről, ami lehet nagyon enyhe fokú, de lehet súlyos is. A dysphagia az injekció után 2-3 hétig tarthat, de beszámoltak már 5 hónapig fennálló dysphagiáról is. A dysphagia következtében aspiratio és dyspnoe jelentkezhet, ami esetenként szondatáplálást is szükségessé tehet. Ritkán dysphagiát követő aspiratio miatt kialakult pneumoniáról és halálesetről is beszámoltak.
6. **Fokális spasticitás - újszülöttkori agykárosodással összefüggő bénuláshoz ('cerebral palsy') társulva, és felnőtt betegeknek stroke utáni kéz- és csuklóspasticitás** A botulinum toxinnal végzett kezelés után a forgalomba hozatalt követően mellékhatás-jelentések érkeztek olyan ritka halálesetekről, melyek néha aspirációs pneumoniához társultak és potenciálisan a toxin távoli helyre történő terjedéséről társbetegségekben, elsősorban súlyos mértékű újszülöttkori agykárosodással összefüggő bénulásban ('cerebral palsy') szenvedő gyermekek esetében.

Hiperaktív hólyag Nem szabad Botox-szal kezelni a hiperaktív hólyaggal és húgyúti elzáródás jeleivel vagy tüneteivel jelentkező férfiakat. **A neurogén eredetű detrusor izomzat túlműködés miatt bekövetkező vizelet inkontinencia** A beavatkozással kapcsolatosan autonóm reflexzavar következhet be. Azonnali orvosi ellenőrzésre lehet szükség.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások:

Általános mellékhatások, Kontrollos klinikai vizsgálatok adatai alapján, Botox injekciós kezelés után a klinikai kutatást végző szakorvosok szerinti mellékhatást a blepharospasmusban szenvedő betegek 35%-a, a cervicalis dystoniában szenvedők 28%-a, az újszülöttkori agykárosodás („cerebral palsy”) esetén a betegek 17%-a, axillaris primer hyperhidrosis esetén a betegek 11%-a és a stroke-kal kapcsolatos fokális felső végtagi spasticitásban szenvedők 16%-a észlelt. A hiperaktív hólyaggal kapcsolatos klinikai vizsgálatok során az első kezelés kapcsán 26% volt, a második kezelés kapcsán 22% volt az előfordulási gyakoriság. A neurogén eredetű detrusor izomzat túlműködés miatt kialakult vizeletinkontinenciával kapcsolatos klinikai vizsgálatok során az előfordulási gyakoriság az első kezelés kapcsán 32% volt, ami a második kezelés kapcsán 18%-ra csökkent. A krónikus migrénnel kapcsolatos klinikai vizsgálatokban az előfordulási gyakoriság az első kezelés kapcsán 26% volt, ami a második kezelés kapcsán 11%-ra csökkent.

Mellékhatások gyakoriság és indikáció szerint

A gyakorisági fogalmakat az alábbiak szerint határozták meg: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - \leq 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - \leq 1/1\ 000$), nagyon ritka ($\leq 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján a gyakoriság nem állapítható meg).

Blepharospasmus / hemifaciális spasmus Szembetegségek és szemészeti tünetek: Nagyon gyakori: ptosis. Gyakori: pontszerű keratitis, lagophthalmus, száraz szem, photophobia, szem irritációja, fokozott könnyezés. **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:** Gyakori: ecchymosis. **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:** Gyakori: irritáció és arc oedema

Cervicalis dystonia Fertőző betegségek és parazitaferőzések: Gyakori: rhinitis és felső légúti fertőzés

Idegrendszeri betegségek és tünetek: Gyakori: szédülés, hypertonia, hypaesthesia, somnolentia és fejfájás. **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:** Nagyon gyakori: dysphagia (lásd alább a 'További információ' pontot). Gyakori: szájszárazság és hányinger. **A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:** Nagyon gyakori: izomgyengeség. Gyakori: musculoskeletalis merevség és érzékenység. **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:** Nagyon gyakori: fájdalom. Gyakori: asthenia, influenza-szerű tünetek és rossz közérzet

Újszülöttkori agykárosodással összefüggő bénulás („cerebral palsy”) Fertőző betegségek és parazitaferőzések. Nagyon gyakori: vírusfertőzés és fülfertőzés. **Idegrendszeri betegségek és tünetek:** Gyakori: somnolentia, járászavar, és paraesthesia. **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:** Gyakori: bőrkiütések. **A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:** Gyakori: myalgia, izomgyengeség, végtagfájdalom. **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:** Gyakori: vizeletinkontinencia. **Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények:** Gyakori: elesés. **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:** Gyakori: rossz közérzet, fájdalom az injekció beadásának a helyén és gyengeség.

Stroke utáni fokális felső végtag spasticitás **Idegrendszeri betegségek és tünetek:** Gyakori: hypertonia. **Bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:** Gyakori: ecchymosis és purpura. **A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:** Gyakori: végtagfájdalom és izomgyengeség. **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:** Gyakori: injekciós helyen fájdalom, láz, influenza-szerű betegség, injekció helyén vérzés és az injekciós helyén irritáció

Hónaljrákok primer hyperhidrosis **Idegrendszeri betegségek és tünetek:** Gyakori: fejfájás és paraesthesia. **Érbetegségek és tünetek:** Gyakori: hőhullámok. **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:** Gyakori: nem-hónaljráji veritékezés, rendellenes bőrszag, pruritus, bőr alatti csomó és alopecia. **A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:** Gyakori végtagfájdalom

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók: Nagyon gyakori: az injekció beadási helyén fájdalom. Gyakori: fájdalom, a beadás helyén ödéma, a beadás helyén vérzés, a beadás helyén túlérzékenység, a beadás helyén irritáció, gyengeség és a beadás helyén reakciók

Hiperaktív hólyag Fertőző betegségek és parazitaferőzések: Nagyon gyakori: húgyúti fertőzés. Gyakori bacteriuria. **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:** Nagyon gyakori: dysuria; Gyakori: vizeletretenció, rezidualis vizelet mennyisége nő*, pollakisuria, leukocyturia. * A vizeletürítést követően visszamaradó vizelet mennyisége (PVR) emelkedett, ami nem igényel katéterezést. A beavatkozással kapcsolatosan gyakran előforduló mellékhatás a dysuria és a haematuria volt. A Botox 100 egységgel végzett kezelést követően a betegek 6,5%-ánál, míg a placebo csoport tagjainak 0,4%-ánál indítottak el intermittáló katéterezést nem fertőzött körülmények között. Ismételt adagolás mellett az általános biztonságossági profilban nem figyeltek meg változást.

A neurogén eredetű detrusor izomzat túlműködés következtében kialakult vizeletinkontinencia Fertőző betegségek és parazitaferőzések: Nagyon gyakori: húgyúti fertőzés. **Pszichiátriai kórképek.** Gyakori: álmatlanság. **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:** Gyakori: székrekedés. **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:** Gyakori: izomgyengeség, izomspasmus

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek: Nagyon gyakori: vizeletretenció. Gyakori: haematuria*, dysuria*, hólyag-diverticulum. **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók.** Gyakori: kimerültség, járászavar. **Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények:** Gyakori: autonóm dysreflexia*, elesés. * beavatkozással kapcsolatos mellékhatások.

Krónikus migrén Idegrendszeri betegségek és tünetek: Gyakori: fejfájás, migrén, facialis paresis

Szembetegségek és szemészeti tünetek: Gyakori: szemhéj ptosis. **A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei:** Gyakori: pruritus, kiütés. **A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:** Gyakori: nyakfájdalom, myalgia, musculoskeletális fájdalom, musculoskeletális merevség, izomspasmusok, izomfeszülés és izomgyengeség. **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:** Gyakori: fájdalom az injekció beadásának a helyén

További információk Az alábbi felsorolás indikációtól függetlenül azokat a gyógyszer mellékhatásokat és egyéb, orvosilag jelentős mellékhatásokat tartalmazza, melyeket a gyógyszer forgalomba helyezése óta jelentettek. **Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:** Arrhythmia, myocardialis infarctus. **A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:** Hypoacusis, tinnitus és vertigo. **Szembetegségek és szemészeti tünetek:** Szűkzugú glaucoma (blepharospasmus kezelése esetén), strabismus, homályos látás és látászavar. **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:** Hasi fájdalom, hasmenés, székrekedés, szájszárazság, dysphagia, émelygés és hányás. **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:** Denervatio atrophica, rossz közérzet, láz. **Immunrendszeri betegségek és tünetek:** Anaphylaxia, angioedema, szérumbetegség és csalánkiütés. **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:** Anorexia. **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:** Izomatrophia és myalgia. **Idegrendszeri betegségek és tünetek:** Brachialis plexus károsodása, dysphonia, dysarthria, facialis paresis, hypoaesthesia, izomgyengeség, myasthenia gravis, perifériás neuropathia, paraesthesia, radiculopathia, görcsrohamok, syncope és facialis bénulás. **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:** Aspiratio pneumonia (egyres esetekben halálos kimenetellel), dyspnoea, légzésdepresszió és légzési elégtelenség. **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:** Alopecia, psoriasiform dermatitis, erythema multiforme, hyperhidrosis, madarosis, pruritus és bőrkiütés.

Túladagolás A Botox -túladagolás viszonylagos fogalom, függ az adagtól, az injekció helyétől és a kezelt szövet tulajdonságaitól. A túl nagy adagok lokális vagy távoli, generalizált és súlyos neuromuscularis bénulást okozhatnak. Ha a szájgarat és a nyelőső izomzata érintett, aspiráció következhet be, ami aspirációs pneumonia kialakulásához vezethet. Ha a légzőizmok bénulnak vagy túlságosan gyengülnek, az egyéb általános támogató kezelésen túl intubációra és asszisztált lélegeztetésre, akár tracheostomiára és elhúzó gépi lélegeztetésre van szükség a beteg felépüléséig.

FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK, Farmakodinámiás tulajdonságok: Farmakoterápiás csoport: egyéb perifériás támadáspontú izomrelaxánsok; ATC-kód: M03A X01

Az A-típusú *botulinum* toxin a preszinaptikus kolinerg idegvégződéseken a SNAP-25 fehérje hasításával gátolja az acetilkolin felszabadulást. A SNAP-25 az idegvégződéseken található vesiculumokban nélkülözhetetlen az acetilkolin sikeres dokkolásához és felszabadulásához.

Az injekció beadása után a toxin gyorsan, nagy affinitással kötődik a specifikus sejt felszíni receptorokhoz. Ezt követi a toxin átjutása a plazma membránon receptor mediálta endocitózissal. Végül a toxin bejut a cytosolba. Ezt az utolsó lépést kíséri az acetilkolin felszabadulás progresszív gátlása. A klinikai hatás 2-3 napon belül jelentkezik és maximumát az injekció után 5-6 héten belül éri el. A hatás általában az injekció után 12 héten belül megszűnik, ahogy az idegvégzések újra képződnek és újra csatlakoznak a véglemezekhez. A detrusor izomzatba adott injekciót követően a Botox a detrusor aktivitás efferens útvonalaira az acetilkolin-felszabadulás gátlásán keresztül hat. Ezen túl a Botox az afferens neurotranszmittereket és a szenzoros útvonalakat is gátolhatja.

Segédanyagok felsorolása Humán albumin, nátrium-klorid.

Felhasználhatósági időtartam, **3 év (bontatlan üveg esetében).**

Különleges tárolási előírások, **Hűtőszekrényben (2°C – 8°C), vagy mélyhűtőben (-5°C-on, vagy alacsonyabb hőmérsékleten) tárolandó.**

A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk: Célszerű a hígítást és a fecskendőbe való felszívást műanyag lepedő felett végezni, hogy az esetlegesen kifröccsent anyagot felfogjuk. Beadás előtt a Botox-ot steril injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatban feloldjuk. Amennyiben egy injekciós eljárás során különböző hatóanyag-tartalmú Botox injekciós üvegeket használnak, oda kell figyelni arra, hogy a 0,1 ml oldatonként megfelelő számú egységet tartalmazó oldat előállításához a helyes mennyiségű oldószert használják. Az oldószert mennyisége az 50 Allergan egységet, a 100 Allergan egységet és a 200 Allergan egységet tartalmazó Botox injekciós üveg esetében változik. Az egyes fecskendőket ennek megfelelően kell jelölni. Amennyiben a Botox-ot a detrusor izomzat injektálásához tovább hígítják egy fecskendőben, azonnal fel kell használni. A készítmény egyszeri használatra szolgál, a fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni. A biztonságos hatástanítás érdekében a fel nem használt üvegek tartalmát kevés vízzel kell felhígítani, majd autoklávozni. Az összes használt üveget, fecskendőt, és kicsöpönt szennyeződést, stb. autoklávozni kell, vagy a maradék Botox injekciót 0,5%-os hipoklorit oldattal inaktiválni kell 5 percig. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ☒☒ (két keresztes) **Osztályozás: II/3 csoport:** Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. Törvény 3. §-nak ga pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Allergan Pharmaceuticals Ireland, Castlebar Road, Westport County Mayo, Írország

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁM: OGYI-T-8420/01 1x porampulla

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. február 8.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. május 15.

Forgalomba hozatali engedély száma: OGYI-T-8420/01

Kiadhatóság: Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (I).

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer teljes alkalmazási előírását!!

Az alkalmazási előírás szöveg ellenőrzésének dátuma: 2014. 01. 20.

Bruttó fogyasztói ár: 73.763,- Ft; Támogatás mértéke: Intézeti gyógyszer (I)

(OEP honlap, www.oep.hu, Publikus gyógyszer törzs)

Amennyiben gyógyszerünkkel kapcsolatosan mellékhatás lépne fel, kérjük késedelem nélkül az alábbi email címen jelentse be: pharmacovigilance@ewopharma.hu

További kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Ewopharma AG Magyarországi Kereskedelmi Képviselete

1021 Budapest, Budakeszi út 73/f.

tel.: 06 1 200-4650, fax: 06 1 398-0316

info@ewopharma.hu