

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BOTOX
100 Unità Allergan
Polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tossina botulinica * di tipo A, 100 Unità Allergan per flaconcino.
* di *Clostridium botulinum*
Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.
Polvere bianca.
Il prodotto BOTOX appare come un sottile deposito bianco che può essere difficile da vedere sulla base del flaconcino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BOTOX è indicato per il trattamento di:

Patologie neurologiche:

- **Spasticità focale** associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in **pazienti pediatrici** deambulanti con **paralisi cerebrale**, di due anni di età o superiore.
- **Spasticità focale** del polso e della mano in **pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale**.
- **Spasticità focale** della caviglia in **pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale** (vedere paragrafo 4.4).
- **Blefarospasmo, spasmo emifacciale** e distonie focali associate.
- **Distonia cervicale** (torcicollo spasmodico).
- Sollievo sintomatico in pazienti adulti che soddisfano i criteri diagnostici per **emicrania cronica** (cefalee di durata ≥ 15 giorni al mese di cui almeno 8 giorni con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della vescica:

- **Vescica iperattiva idiopatica** con sintomi di incontinenza urinaria, urgenza e frequenza in pazienti adulti che non abbiano una risposta adeguata o siano intolleranti ai farmaci anticolinergici.
- Incontinenza urinaria in pazienti adulti affetti da **iperattività neurogena del muscolo detrusore** della vescica causata da lesione stabilizzata del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori o a sclerosi multipla.

Patologie della cute e degli annessi cutanei:

- **Iperidrosi** primaria persistente e severa **delle ascelle** che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro. Le dosi consigliate in Unità Allergan differiscono da quelle di altri preparati di tossina botulinica.

La diagnosi dell'emicrania cronica e la somministrazione del BOTOX devono essere eseguite esclusivamente sotto la supervisione di neurologi esperti nel trattamento dell'emicrania cronica.

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun specifico aggiustamento della dose per l'uso negli anziani. La dose iniziale deve essere la più bassa dose raccomandata per la specifica indicazione. Per iniezioni ripetute si raccomanda di somministrare la dose efficace più bassa con l'intervallo più lungo clinicamente appropriato tra un trattamento e l'altro. Prestare particolare attenzione in caso di pazienti anziani con una significativa anamnesi e trattati in concomitanza con altri farmaci. Vedere i paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 per ulteriori informazioni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BOTOX in indicazioni diverse rispetto a quelle descritte per la popolazione pediatrica nel paragrafo 4.1 non sono state stabilite.

Nessuna raccomandazione sulla posologia può essere fatta per indicazioni diverse dalla spasticità focale associata a paralisi cerebrale infantile. I dati attualmente disponibili per indicazione terapeutica sono descritti nei paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1, come mostrato nella tabella seguente.

• Blefarospasmo/Spasmo emifacciale	12 anni (vedere paragrafo 4.4 e 4.8)
• Distonia cervicale	12 anni (vedere paragrafo 4.4 e 4.8)
• Spasticità focale associata a paralisi cerebrale infantile	2 anni (vedere paragrafo 4.2, 4.4 e 4.8)
• Iperidrosi primaria delle ascelle	12 anni (limitata esperienza in adolescenti tra i 12 e i 17 anni di età, vedere paragrafo 4.4, 4.8 e 5.1)

Le seguenti informazioni sono importanti:

Se durante lo stesso trattamento vengono utilizzate confezioni con dosaggi differenti di BOTOX, si deve prestare particolare attenzione ad utilizzare la giusta quantità di diluente per ricostituire lo specifico numero di unità per 0,1 ml. La quantità di diluente varia tra BOTOX 50 Unità Allergan, BOTOX 100 Unità Allergan e BOTOX 200 Unità Allergan. Ogni siringa deve essere appropriatamente etichettata.

BOTOX deve essere ricostituito solo con soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile). La giusta quantità di diluente deve essere prelevata con una siringa (vedere la tavola di diluizione che segue).

Questo prodotto è solo per uso singolo ed eventuale soluzione residua non utilizzata deve essere eliminata.

Per le istruzioni relative all'impiego, manipolazione e smaltimento dei flaconcini, vedere il paragrafo 6.6.

Tabella di diluizione per le confezioni di **BOTOX** 50, 100 e 200 Unità Allergan per tutte le indicazioni ad eccezione dei disordini della vescica:

	Flaconcino da 50 Unità	Flaconcino da 100 Unità	Flaconcino da 200 Unità
Dose risultante (Unità per 0,1 ml)	Quantità di diluente aggiunto ad un flaconcino da 50 Unità (soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile))	Quantità di diluente aggiunto ad un flaconcino da 100 Unità (soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile))	Quantità di diluente aggiunto ad un flaconcino da 200 Unità (soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile))
20 Unità	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 Unità	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 Unità	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 Unità	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 Unità	4 ml	8 ml	N/A

Vescica iperattiva:

Si raccomanda di usare 1 flaconcino da 100 Unità o 2 flaconcini da 50 Unità per una più facile ricostituzione.

Istruzioni di diluizione utilizzando due flaconcini da 50 Unità:

- Ricostituire due flaconcini di BOTOX 50 Unità ciascuno con 5 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare i flaconcini delicatamente.
- Prelevare 5 ml da ciascun flaconcino utilizzando una singola siringa da 10 ml.

Si otterrà una siringa da 10 ml contenente un totale di 100 Unità di BOTOX ricostituito. Utilizzare immediatamente dopo la ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non utilizzata.

Istruzioni di diluizione utilizzando un flacone da 100 Unità:

- **Ricostituire un flaconcino da 100 Unità di BOTOX con 10 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare delicatamente.**
- **Prelevare 10 ml dal flaconcino utilizzando una siringa da 10 ml.**

Si otterrà una siringa da 10 ml contenente un totale di 100 Unità di BOTOX ricostituito. Utilizzare immediatamente dopo la ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non utilizzata.

Istruzioni di diluizione utilizzando un flacone da 200 Unità:

- Ricostituire un flaconcino da 200 Unità di BOTOX con 8 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare delicatamente.
- Prelevare 4 ml dal flaconcino utilizzando una siringa da 10 ml.
- Completare la ricostituzione aggiungendo 6 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) utilizzando una siringa da 10 ml e miscelare delicatamente.

Si otterrà una siringa da 10 ml contenente un totale di 100 Unità di BOTOX ricostituito. Utilizzare immediatamente dopo la ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non utilizzata.

Questo prodotto è solo per uso singolo ed eventuale prodotto ricostituito non utilizzato deve essere smaltito.

Incontinenza urinaria dovuta ad iperattività neurogena del muscolo detrusore:

Si raccomanda di usare 1 flaconcino da 200 Unità o 2 flaconcini da 100 Unità per una più facile ricostituzione.

Istruzioni di diluizione utilizzando quattro flaconcini da 50 Unità:

- Ricostituire quattro flaconcini da 50 Unità di BOTOX ciascuno con 3 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare i flaconcini delicatamente.
- Prelevare 3 ml dal primo flaconcino e 1 ml dal secondo flaconcino utilizzando una siringa da 10 ml.
- Prelevare 3 ml dal terzo flaconcino e 1 ml dal quarto flaconcino utilizzando una seconda siringa da 10 ml.
- Prelevare i rimanenti 2 ml dal secondo e quarto flaconcino utilizzando una terza siringa da 10 ml.
- Completare la ricostituzione aggiungendo 6 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) in ciascuna delle tre siringhe da 10 ml e miscelare delicatamente.

Si otterranno tre siringhe da 10 ml contenenti un totale di 200 Unità di BOTOX ricostituito. Utilizzare immediatamente dopo la ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non utilizzata.

Istruzioni di diluizione utilizzando due flaconcini da 100 Unità:

- Ricostituire due flaconcini da 100 unità di BOTOX ciascuno con 6 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare i flaconcini delicatamente.
- Prelevare 4 ml da ciascun flaconcino utilizzando due diverse siringhe da 10 ml.
- Prelevare i restanti 2 ml da ciascun flaconcino utilizzando una terza siringa da 10 ml.
- Completare la ricostituzione aggiungendo 6 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) in ciascuna delle tre siringhe da 10 ml e miscelare delicatamente.

Si otterranno tre siringhe da 10 ml contenenti un totale di 200 Unità di BOTOX ricostituito.

Utilizzare immediatamente dopo la ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non utilizzata.

Istruzioni di diluizione utilizzando un flaconcino da 200 Unità:

- Ricostituire un flaconcino da 200 Unità di BOTOX con 6 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare il flaconcino delicatamente.
- Prelevare 2 ml dal flaconcino in ciascuna di tre siringhe da 10 ml.
- Completare la ricostituzione aggiungendo 8 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) in ciascuna delle siringhe da 10 ml e miscelare delicatamente.

Si otterranno tre siringhe da 10 ml contenenti un totale di 200 Unità di BOTOX ricostituito.

Utilizzare immediatamente dopo la ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non utilizzata.

Metodo di somministrazione

Si faccia riferimento alla specifica raccomandazione per ogni indicazione descritta di seguito.

BOTOX deve essere somministrato solamente da medici appropriatamente qualificati e con esperienza nel trattamento e nell'uso delle attrezzature richieste.

Non sono stati stabiliti livelli ottimali di validità generale per tutte le indicazioni per il dosaggio e il numero di siti per l'iniezione in ciascun muscolo. In questi casi, devono essere stabiliti regimi individuali di trattamento da parte del medico. I livelli ottimali per il dosaggio devono essere determinati mediante titolazione ma non deve essere superata la dose massima raccomandata.

PATOLOGIE NEUROLOGICHE:

Spasticità focale associata a paralisi cerebrale infantile

Ago raccomandato: Ago sterile di 23-26 gauge /0,60 - 0,45 mm

Indicazioni per la somministrazione: Da somministrare come dose frazionata mediante singole iniezioni nelle sommità mediale e laterale del muscolo gastrocnemio interessato.

Dose raccomandata: Emiplegia: La dose iniziale raccomandata è di 4 Unità/kg di peso corporeo nell'arto interessato.
Diplegia: La dose iniziale raccomandata è di 6 Unità/kg di peso corporeo suddivisa fra gli arti interessati.

Dose totale massima: 200 Unità.

Informazioni aggiuntive: Il miglioramento clinico generalmente si osserva entro le prime due settimane dopo l'iniezione. Devono essere somministrate ulteriori dosi quando l'effetto clinico della precedente iniezione diminuisce, ma non più frequentemente di una volta ogni tre mesi. È possibile adattare il regime di dosaggio in modo da ottenere un intervallo di almeno sei mesi fra cicli successivi di trattamento.

Spasticità focale dell'arto superiore associata ad ictus cerebrale

Ago raccomandato: Ago sterile di 25, 27 o 30 gauge. La lunghezza dell'ago deve essere determinata sulla base della posizione e della profondità del muscolo.

Indicazioni per la somministrazione: Per la localizzazione dei muscoli interessati può essere utile avvalersi delle tecniche di guida elettromiografica o della stimolazione nervosa. Siti multipli di iniezione possono consentire un contatto più uniforme del BOTOX con le aree di innervazione del muscolo e sono utili in modo particolare nel caso di muscoli più grandi.

Dose raccomandata: La corretta posologia ed il numero di siti di iniezione devono essere adattati alle necessità individuali in base alla dimensione, al numero ed alla localizzazione dei muscoli coinvolti, alla gravità della spasticità, all'eventuale debolezza locale del muscolo ed alla risposta del paziente ad un precedente trattamento.

Di seguito sono riportate le dosi somministrate in studi clinici controllati:

Muscolo	Posologia Totale; Numero dei Siti di Iniezione
Flessore profondo delle dita	15 - 50 Unità; 1-2 siti
Flessore superficiale delle dita	15 - 50 Unità; 1-2 siti

Flessore radiale del carpo	15 - 60 Unità; 1-2 siti
Flessore ulnare del carpo	10 - 50 Unità; 1-2 siti
Adduttore del pollice	20 Unità; 1-2 siti
Flessore lungo del pollice	20 Unità; 1-2 siti

Dose totale massima:

In studi clinici controllati e non controllati in aperto, dosi tra 200 e 240 Unità suddivise tra muscoli selezionati sono state utilizzate ad un certo ciclo di trattamento. Il ritrattamento non deve essere effettuato prima delle 12 settimane.

Informazioni aggiuntive:

In studi clinici controllati, i pazienti venivano seguiti per 12 settimane dopo un singolo trattamento. Miglioramenti del tono muscolare si osservavano entro 2 settimane e l'effetto maggiore era generalmente rilevato entro 4-6 settimane. In uno studio aperto non controllato di proseguo, la maggior parte dei pazienti erano ritrattati dopo un intervallo di 12-16 settimane, quando l'effetto sul tono muscolare stava diminuendo. Questi pazienti ricevevano fino a 4 inoculi con una dose massima cumulativa di 960 Unità nelle 54 settimane. Se il medico lo ritiene appropriato, possono essere somministrate dosi ripetute, quando l'effetto del precedente inoculo va diminuendo. Il grado ed il tipo di spasticità muscolare presente al momento del reinoculo può rendere necessario un aggiustamento posologico del BOTOX ed una variazione dei muscoli da trattare.

Deve essere utilizzata la più bassa dose efficace.

Spasticità focale dell'arto inferiore associata ad ictus cerebrale

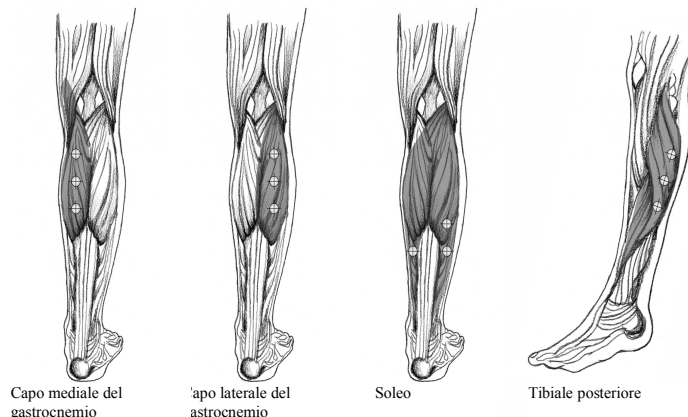
Ago raccomandato:

Ago sterile di 25, 27 o 30 gauge. La lunghezza dell'ago deve essere determinata sulla base della posizione e della profondità del muscolo.

Indicazioni per la somministrazione:

Per la localizzazione dei muscoli interessati può essere utile avvalersi delle tecniche di guida elettromiografica o della stimolazione nervosa. Siti multipli di iniezione possono consentire un contatto più uniforme del BOTOX con le aree di innervazione del muscolo e sono utili in modo particolare nel caso di muscoli più grandi.

La seguente immagine indica i siti di iniezione per il trattamento della spasticità dell'arto inferiore negli adulti:



Dose raccomandata:

La dose raccomandata negli adulti per il trattamento della spasticità dell'arto inferiore che colpisce la caviglia è 300 Unità distribuite su tre muscoli.

Dosaggio di BOTOX per muscolo negli adulti con spasticità dell'arto inferiore:

Muscoli	Dose raccomandata Dose totale; numero di siti
Gastrocnemio Capo mediale Capo laterale	75 Unità; 3 siti 75 Unità; 3 siti
Soleo	75 Unità; 3 siti
Tibiale posteriore	75 Unità; 3 siti

Informazioni aggiuntive:

Se il medico lo ritiene appropriato, il paziente deve essere considerato per il ritrattamento quando l'effetto del precedente inoculo è diminuito, ma generalmente non prima di 12 settimane dal precedente trattamento.

Blefarospasmo/spasmo emifacciale

Ago raccomandato:

Ago sterile di misura 27-30 gauge/0,40-0,30 mm.

Indicazioni per la somministrazione: Non è necessaria guida elettromiografica.

Dose raccomandata:

La dose iniziale raccomandata è compresa fra 1,25-2,5 Unità da iniettare nella regione mediale e laterale del muscolo orbicolare della palpebra superiore e nella regione laterale del muscolo orbicolare della palpebra inferiore. Possono essere iniettati ulteriori siti nell'area del sopracciglio, della regione laterale del muscolo orbicolare e nella parte superiore della faccia, se gli spasmi in queste zone interferiscono sulla vista.

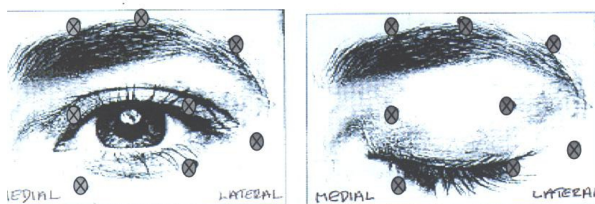
Dose massima totale:

La dose iniziale non deve superare le 25 Unità per occhio. Nel trattamento del blefarospasmo la dose totale non deve superare le 100 Unità ogni 12 settimane.

Informazioni aggiuntive:

Evitare di effettuare iniezioni in prossimità del muscolo elevatore della palpebra superiore può ridurre la possibilità di indurre la complicità ptosi. Evitare di effettuare iniezioni nella parte mediale della palpebra inferiore, diminuendo quindi la diffusione nel muscolo obliquo inferiore, può ridurre la complicità diplopia.

Le seguenti figure indicano i possibili siti di inoculo:



In generale, l'effetto iniziale delle iniezioni si osserva entro tre giorni e raggiunge il massimo dopo 1-2 settimane dal

trattamento. Ciascun trattamento dura circa tre mesi, dopodiché la procedura può essere ripetuta secondo le necessità. Nelle sedute successive, la dose può essere aumentata fino al doppio se la risposta al trattamento iniziale è considerata insufficiente. Tuttavia, sembrano esserci pochi benefici elevando la dose oltre le 5 Unità per sito. Normalmente non si ottiene ulteriore beneficio trattando più frequentemente di una volta ogni tre mesi.

I pazienti con spasmo emifacciale o disturbi del VII nervo devono essere trattati come quelli con blefarospasmo monolaterale, iniettando secondo necessità gli altri muscoli facciali interessati (es. zigomatico maggiore, orbicolare della bocca).

Distonia cervicale

Ago raccomandato: Ago di dimensioni adeguate (generalmente di 25 – 30 gauge / 0,50 - 0,30 mm).

Indicazioni per la somministrazione: In studi clinici il trattamento della distonia cervicale è consistito tipicamente in un'iniezione di BOTOX nel(i) muscolo(i) sternocleidomastoideo, elevatore della scapola, scaleno, splenio della testa, semispinale, lunghissimo e/o trapezio. Questo elenco non è esaustivo poiché tutti i muscoli responsabili del controllo della posizione della testa possono essere coinvolti e necessitare pertanto di trattamento.

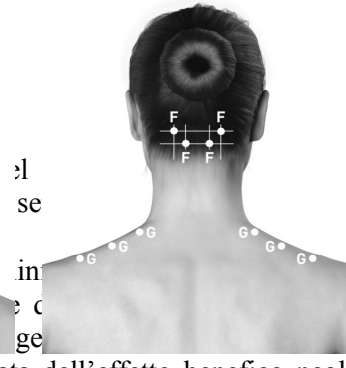
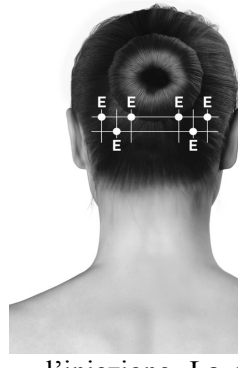
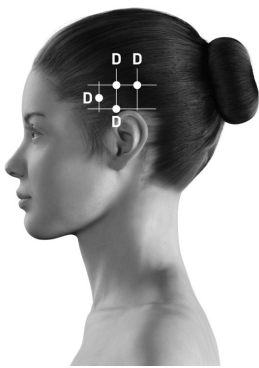
La massa ed il grado di ipertrofia o atrofia del muscolo sono fattori che devono essere tenuti in considerazione quando si sceglie la dose appropriata. I modelli di attivazione del muscolo possono cambiare spontaneamente nella distonia cervicale senza un cambiamento nella manifestazione clinica della distonia.

Nel caso di difficoltà ad isolare i singoli muscoli, le iniezioni devono essere effettuate con guida elettromiografica.

Dose raccomandata: Non devono essere iniettate più di 200 Unità complessive nel primo ciclo di terapia, apportando opportuni aggiustamenti al dosaggio nei cicli successivi sulla base della risposta iniziale.

Nei primi studi clinici controllati per determinare la sicurezza e l'efficacia del prodotto per il trattamento della distonia cervicale, le dosi di BOTOX ricostituito sono state comprese fra 140 e 280 Unità. In studi più recenti le dosi somministrate sono state comprese fra 95 e 360 Unità (in media circa 240 Unità). Come per qualsiasi altro farmaco, il dosaggio iniziale in un paziente mai trattato deve consistere nella minima dose efficace. Non devono essere somministrate più di 50 Unità per ciascun sito. Non devono essere iniettate più di 100 Unità nel muscolo sternocleidomastoideo. Per ridurre al minimo l'incidenza di disfagia, lo sternocleidomastoideo non deve essere iniettato bilateralmente.

Dose massima totale: Non deve essere superata la dose totale di 300 Unità per singola seduta. Il numero ottimale di siti d'iniezione dipende



A. Corrugatore: 5 U per lato

D. Temporale: 20 U per lato

B. Procerio: 5 U (1 sito)

C. Frontale: 10 U per lato

nia cronica

E. Occipitale: 15 U per lato

F. Cervicale paraspinale: 10 U per lato

G. Trapezio: 15 U per lato

Ago raccomandato:

Ago sterile da 30 gauge da 0,5 inch

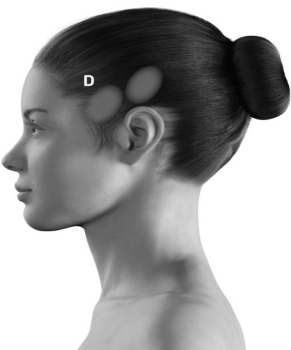
Indicazioni per la somministrazione:

Le iniezioni devono essere suddivise tra 7 aree specifiche dei muscoli della testa e del collo, come indicato nella tabella seguente. È possibile che sia necessario utilizzare un ago da 1 inch nella regione cervicale per pazienti che presentano muscoli cervicali estremamente spessi. Ad eccezione del muscolo procerio, nel quale è necessario eseguire l'iniezione in un solo sito (linea mediana), in tutti gli altri muscoli è necessario eseguire iniezioni bilateralmente, con metà delle iniezioni somministrate sul lato sinistro e metà sul lato destro della testa e del collo. Nel caso di sede o sedi dolorose predominanti, è possibile somministrare ulteriori iniezioni su uno o entrambi i lati in massimo 3 gruppi muscolari specifici (occipitale, temporale e trapezio), fino alla dose massima per muscolo come indicato nella tabella seguente.

Nei diagrammi seguenti sono indicati i siti di iniezione:

Agenzia Italiana Farmaco

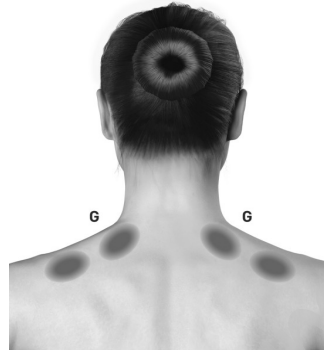
Nei seguenti diagrammi sono indicati i gruppi di muscoli raccomandati per le iniezioni supplementari opzionali:



D. Temporale: 5 U/sito
(≤2 siti aggiuntivi)



E. Occipitale: 5 U/sito
(≤2 siti aggiuntivi)



G. Trapezio: 5 U/sito
(≤4 siti aggiuntivi)

Dose raccomandata: Da 155 a 195 Unità somministrate per via intramuscolare con iniezioni da 0,1 ml (5 Unità) da eseguire in 31 siti, estendibili a 39.

Dosaggio del BOTOX per muscolo per l'emicrania cronica:

	Dose raccomandata
Area della testa/del collo	Dosaggio totale (numero di siti^a)
Muscolo corrugatore ^b	10 Unità (2 siti)
Muscolo procerico	5 Unità (1 sito)
Muscolo frontale ^b	20 Unità (4 siti)
Muscolo temporale ^b	40 Unità (8 siti) fino a 50 Unità (fino a 10 siti)
Muscolo occipitale ^b	30 Unità (6 siti) fino a 40 Unità (fino a 8 siti)
Gruppo di muscoli paraspinali cervicali ^b	20 Unità (4 siti)
Muscolo trapezio ^b	30 Unità (6 siti) fino a 50 Unità (fino a 10 siti)
Intervallo dose totale:	Da 155 a 195 Unità Da 31 a 39 siti

^a1 sito di iniezione IM = 0,1 ml = 5 Unità di BOTOX

^bDose distribuita bilateralmente

Informazioni aggiuntive: Il programma di ritrattamento raccomandato è ogni 12 settimane.

PATOLOGIE DELLA VESCICA:

Al momento di sottoporsi al trattamento i pazienti non devono presentare alcuna infezione delle vie urinarie.

È necessario somministrare antibiotici a scopo di profilassi 1-3 giorni prima del trattamento, il giorno del trattamento e 1-3 giorni dopo il trattamento.

Si raccomanda che i pazienti sospendano la terapia antiaggregante almeno 3 giorni prima della procedura di iniezione. I pazienti in terapia anticoagulante devono essere opportunamente gestiti per ridurre il rischio di emorragie.

Per la gestione dell'incontinenza urinaria, BOTOX deve essere somministrato da medici con esperienza nella valutazione e nel trattamento delle disfunzioni della vescica (ad es. urologi e uroginecologi).

Vescica iperattiva

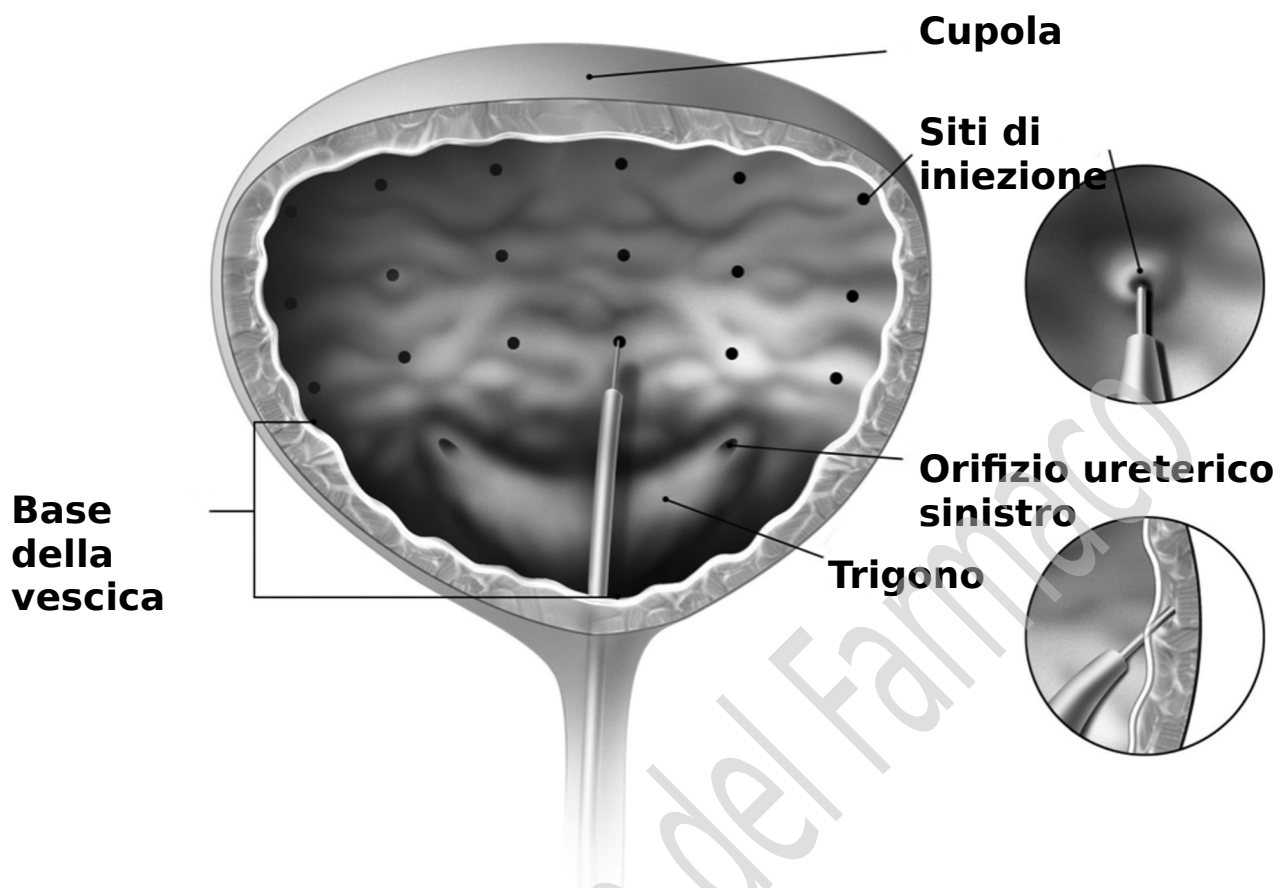
Ago raccomandato:

Deve essere utilizzato un cistoscopio rigido o flessibile. Per rimuovere eventuale aria presente, l'ago per le iniezioni deve essere riempito con circa 1 ml di BOTOX ricostituito (a seconda della lunghezza dell'ago) prima di iniziare le iniezioni.

Indicazioni per la somministrazione: Prima dell'iniezione è possibile eseguire un'instillazione intravesicale di anestetico locale diluito (con o senza sedazione), secondo la prassi locale della struttura sanitaria operante. Se si esegue un'instillazione locale di anestetico, la vescica deve essere svuotata e lavata con soluzione fisiologica sterile prima dei successivi passaggi della procedura di iniezione.

Il BOTOX ricostituito (100 Unità/10 ml) viene iniettato nel muscolo detrusore tramite un cistoscopio rigido o flessibile, evitando il trigono e la base. Instillare nella vescica sufficiente soluzione fisiologica al fine di ottenere un'adeguata visualizzazione per le iniezioni, ma evitando un'eccessiva distensione.

Inserire l'ago nel muscolo detrusore per circa 2 mm ed eseguire 20 iniezioni da 0,5 ml ciascuna (volume totale 10 ml) distanti tra loro circa 1 cm (vedere figura sotto). Per l'iniezione finale, iniettare circa 1 ml di soluzione fisiologica normale sterile in modo da somministrare la dose completa. Una volta eseguite le iniezioni, la soluzione fisiologica utilizzata per la visualizzazione della parete vescicale non deve essere drenata così che il paziente possa dimostrare la propria capacità di svuotamento prima di lasciare la clinica. Tenere in osservazione il paziente per almeno 30 minuti dopo le iniezioni e finché non vi sia stato uno svuotamento spontaneo.



Dose raccomandata:

La dose raccomandata è 100 Unità di BOTOX, ovvero iniezioni da 0,5 ml (5 Unità) in 20 siti del muscolo detrusore.

Informazioni aggiuntive:

Il miglioramento clinico può avvenire entro 2 settimane. Valutare la possibilità di sottoporre i pazienti a un nuovo ciclo di trattamento in caso di riduzione dell'effetto clinico del trattamento precedente (la durata mediana negli studi clinici di Fase III è stata di 166 giorni [~24 settimane] in base alla richiesta di ri-trattamento da parte del paziente), ma non prima che siano trascorsi 3 mesi dalle precedenti iniezioni nella vescica.

Incontinenza urinaria dovuta a iperattività neurogena del detrusore della vescica

Ago raccomandato:

Deve essere utilizzato un cistoscopio rigido o flessibile. Per rimuovere eventuale aria presente, l'ago per le iniezioni deve essere riempito con circa 1 ml di soluzione (a seconda della lunghezza dell'ago) prima di iniziare le iniezioni.

Indicazioni per la somministrazione: Prima dell'iniezione è possibile eseguire un'instillazione intravesicale di anestetico diluito (con o senza sedazione) o procedere ad un'anestesia generale, secondo la prassi locale della struttura sanitaria operante. Se si esegue un'instillazione locale di anestetico, la vescica deve essere svuotata e lavata con soluzione fisiologica sterile prima dei successivi passaggi della procedura di iniezione.

Il BOTOX ricostituito (200 Unità/30 ml) viene iniettato nel muscolo detrusore tramite un cistoscopia rigido o flessibile, evitando il trigono e la base. Instillare nella vescica sufficiente soluzione fisiologica al fine di ottenere un'adeguata visualizzazione per le iniezioni, ma evitando un'eccessiva distensione.

Inserire l'ago nel muscolo detrusore per circa 2 mm ed eseguire 30 iniezioni da 1 ml ciascuna (volume totale 30 ml) distanti tra loro circa 1 cm (vedere la figura sopra). Per l'iniezione finale, iniettare circa 1 ml di soluzione fisiologica normale sterile in modo da somministrare la dose completa. Una volta eseguite le iniezioni, procedere al drenaggio della soluzione fisiologica utilizzata per la visualizzazione della parete vescicale. Tenere in osservazione il paziente per almeno 30 minuti dopo le iniezioni.

Dose raccomandata:

La dose raccomandata è 200 Unità di BOTOX, ovvero iniezioni da 1 ml (~6,7 unità) in 30 siti del muscolo detrusore.

Informazioni aggiuntive:

Generalmente si osserva un miglioramento clinico entro 2 settimane. Valutare la possibilità di sottoporre i pazienti a un nuovo ciclo di trattamento in caso di riduzione dell'effetto clinico del trattamento precedente (la durata mediana negli studi clinici di Fase III è stata di 256-295 giorni (~36-42 settimane) per 200 Unità di BOTOX) in base alle richieste di ri-trattamento da parte del paziente, ma non prima che siano trascorsi 3 mesi dalle precedenti iniezioni nella vescica.

PATOLOGIE DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI:

Iperidrosi primaria delle ascelle

Ago raccomandato:

Ago sterile da 30 gauge

Indicazioni per la somministrazione:

L'area iperidrotica può essere definita utilizzando tecniche standard di colorazione, come ad esempio il test di Minor amido-iodato.

Dose raccomandata:

50 Unità di BOTOX vengono inoculate per via intradermica, distribuite equamente in siti multipli approssimativamente 1-2 cm l'uno dall'altro, nell'area iperidrotica di ciascuna ascella.

Dose massima totale:

Dosi superiori alle 50 Unità per ascella non possono essere consigliate. Gli inoculi non devono essere ripetuti più spesso di ogni 16 settimane (vedere paragrafo 5.1)

Informazioni aggiuntive:

Il miglioramento clinico generalmente si verifica entro la prima settimana dall'inoculo. BOTOX può essere reinoculato quando l'effetto clinico del precedente inoculo diminuisce e quando il medico curante lo ritiene necessario.

PER TUTTE LE INDICAZIONI:

Nel caso di fallimento del trattamento dopo il primo ciclo di terapia, ad esempio di assenza, dopo un mese dall'iniezione, di un significativo miglioramento clinico rispetto al basale, è necessario svolgere le seguenti azioni:

- Verifica clinica, che può comprendere un esame elettromiografico in contesto specialistico, dell'azione della tossina sul(i) muscolo(i) iniettato(i);
- Analisi delle cause del fallimento, ad es. una cattiva scelta dei muscoli da iniettare, una dose insufficiente, una tecnica d'iniezione errata, la comparsa di una contrattura fissa, muscoli antagonisti troppo deboli, la formazione di anticorpi neutralizzanti la tossina;
- Rivalutazione dell'appropriatezza del trattamento con tossina botulinica di tipo A;
- In assenza di effetti indesiderati secondari al primo ciclo di trattamento, istituire un secondo ciclo di trattamento nel modo seguente: i) aggiustare la dose, tenendo in considerazione l'analisi del precedente fallimento della terapia; ii) fare uso di tecnica EMG; e iii) osservare un intervallo di tre mesi fra i due cicli successivi di terapia.

Nel caso di fallimento della terapia o della diminuzione dell'effetto dopo la ripetizione delle iniezioni, devono essere impiegati metodi di terapia alternativi.

4.3 Controindicazioni

BOTOX è controindicato:

- in soggetti con ipersensibilità accertata alla tossina botulinica di tipo A, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- in presenza di infezione ai proposti siti d'inoculo.

BOTOX per il trattamento delle patologie vescicali è inoltre controindicato:

- in pazienti che presentano una infezione delle vie urinarie al momento del trattamento;
- in pazienti con ritenzione urinaria acuta al momento del trattamento, non sottoposti abitualmente a cateterizzazione;
- in pazienti che non vogliono e/o non sono in grado di iniziare una cateterizzazione post-trattamento, se necessaria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non devono essere superate le dosi e le frequenze raccomandate per le somministrazioni di BOTOX a causa del rischio potenziale di sovradosaggio, esagerata debolezza muscolare, diffusione distante della tossina e formazione di anticorpi neutralizzanti. Il dosaggio iniziale, nel trattamento di pazienti naïve, deve iniziare con la più bassa dose raccomandata per la specifica indicazione.

Questo prodotto contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

I medici e i pazienti devono essere informati degli eventi avversi che possono verificarsi, nonostante precedenti iniezioni siano state ben tollerate. Prestare particolare attenzione in ogni trattamento.

Sono state riportate reazioni avverse dovute alla diffusione della tossina a distanza dal punto di somministrazione (vedere paragrafo 4.8), che hanno causato a volte decesso, talvolta associate a disfagia, polmonite e/o ad una astenia significativa. I sintomi sono correlati al meccanismo di azione della tossina botulinica e sono stati riportati da ore a settimane dopo l'iniezione. Il rischio di sintomi è probabilmente maggiore in pazienti con condizioni di base o comorbidità che possono predisporli a questi sintomi, inclusi i bambini e gli adulti trattati per spasticità, e che sono stati trattati con alte dosi.

Pazienti trattati con dosi terapeutiche possono anche manifestare esagerata debolezza muscolare.

Occorre prendere in considerazione le implicazioni del rischio/beneficio per il singolo paziente prima di iniziare il trattamento con BOTOX.

La disfagia è stata riportata anche dopo inoculo effettuato in siti diversi rispetto ai muscoli cervicali (vedere paragrafo 4.4 'distonia cervicale').

BOTOX deve essere utilizzato con particolare prudenza e sotto attenta supervisione in pazienti che presentano evidenza clinica o subclinica di difetto della trasmissione neuromuscolare, ad esempio, miastenia grave o sindrome di Lambert-Eaton, in pazienti con malattie del motoneurone periferico (ad esempio sclerosi laterale amiotrofica o neuropatia motoria) e in pazienti con disordini neurologici di base. Tali pazienti possono presentare una aumentata sensibilità ad agenti, come BOTOX, anche a dosi terapeutiche, che può determinare eccessiva debolezza muscolare ed un aumentato rischio di reazioni sistemiche clinicamente significative inclusa disfagia grave e compromissione respiratoria.

Il prodotto a base di tossina botulinica deve essere utilizzato in questi pazienti sotto la supervisione dello specialista e deve essere utilizzato solo se il beneficio del trattamento è considerato superiore al rischio. Pazienti con una storia di disfagia e polmonite da aspirazione devono essere trattati con estrema cautela.

I pazienti o coloro che li assistono devono essere avvisati di richiedere immediato soccorso nel caso di comparsa di disturbi della deglutizione, della parola o della respirazione.

Come per ogni trattamento che può consentire a pazienti che in precedenza conducevano una vita sedentaria di riprendere le loro attività, è necessario avvertire il paziente sedentario di riprendere la propria attività in modo graduale.

Prima di somministrare BOTOX è necessario essere a conoscenza della relativa anatomia normale dell'area interessata e di qualsiasi situazione anatomica anormale dovuta a precedenti interventi chirurgici e devono essere evitati inoculi in strutture anatomiche vulnerabili.

È stato riportato pneumotorace associato alla procedura iniettiva dopo la somministrazione di BOTOX in prossimità del torace. Deve essere prestata attenzione quando si inietta in prossimità dei polmoni (in particolare nella zona apicale) o di altre aree anatomiche deboli.

Reazioni avverse gravi anche con esito fatale sono state riportate in pazienti che avevano ricevuto iniezioni fuori indicazione di BOTOX direttamente nelle ghiandole salivari, nella regione oro-linguale-faringea, nell'esofago e nello stomaco. Alcuni pazienti avevano una preesistente disfagia o significativa debilitazione.

Raramente sono state riportate reazioni gravi e/o immediate di ipersensibilità incluse anafilassi, malattie sieriche, orticaria, edema dei tessuti molli e dispnea. Alcune di queste reazioni sono state riportate a seguito dell'uso di BOTOX da solo o con altri prodotti che risultano causare simili reazioni. Se si verificano tali reazioni, evitare di trattare il paziente con una nuova iniezione di BOTOX ed iniziare immediatamente un'appropriata terapia medica, ad esempio con epinefrina. È stato riportato un caso di anafilassi riguardante un paziente deceduto dopo iniezione di BOTOX diluito in modo inappropriato con 5 ml di lidocaina 1%.

Come con ogni iniezione, si possono verificare danni procedura-relativi. Un'iniezione può determinare infezione localizzata, dolore, infiammazione, parestesie, ipoestesie, indolenzimento, tumefazione, eritema, e/o sanguinamento/ecchimosi. Il dolore relativo all'uso dell'ago e/o l'ansietà può determinare una risposta vasovagale, come sincope, ipotensione, ecc.

È necessario usare cautela quando si usa BOTOX in presenza di un'infiammazione in corrispondenza del(i) sito(i) prescelto(i) per l'iniezione o quando si osservi un'eccessiva debolezza o atrofia nel muscolo bersaglio. Deve essere adottata cautela anche quando si usa BOTOX per il trattamento di pazienti con malattie neuropatiche motorie periferiche (come ad esempio, sclerosi amiotrofica laterale o neuropatia motoria).

Sono stati riportati dopo somministrazione di BOTOX, anche casi di effetti avversi che interessavano l'apparato cardiovascolare, fra cui aritmie e infarto del miocardio, alcuni dei quali ad esito fatale. Alcuni di tali pazienti presentavano dei fattori di rischio, fra cui malattie cardiovascolari.

Sono stati riportati casi di crisi convulsive iniziali o ricorrenti, tipicamente in adulti e in pazienti pediatrici, predisposti a questi tipi di reazioni. Non è stata stabilita l'esatta relazione di questi eventi con l'iniezione di tossina botulinica. Nei bambini tali reazioni sono state riportate prevalentemente in soggetti affetti da paralisi cerebrale trattati per la spasticità.

La formazione di anticorpi neutralizzanti la tossina botulinica di tipo A può ridurre l'efficacia del trattamento con BOTOX a causa della inattivazione dell'attività biologica della tossina. I risultati di alcuni studi suggeriscono che l'uso di BOTOX ad intervalli più frequenti o a dosi più elevate può determinare una più elevata incidenza di formazione di anticorpi. Quando appropriato, il potenziale rischio di formazione di anticorpi può essere minimizzato mediante inoculo della dose efficace più bassa somministrata con l'intervallo più lungo clinicamente appropriato, tra un trattamento e l'altro.

Fluttuazioni cliniche durante l'uso ripetuto di BOTOX (come con tutte le tossine botuliniche) possono essere dovute a differenti procedure di ricostituzione del flaconcino, ad intervalli di inoculo, ai muscoli iniettati ed a piccoli differenti valori di potenza dati dal test biologico utilizzato.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Uso Pediatrico

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di BOTOX in indicazioni diverse da quelle descritte nel paragrafo 4.1 per la popolazione pediatrica. Molto raramente sono state riportate segnalazioni post marketing relative ad una possibile diffusione a distanza della tossina in pazienti pediatrici con comorbidità, principalmente con paralisi cerebrale. In generale la dose utilizzata in questi casi era in eccesso rispetto a quella raccomandata (vedere paragrafo 4.8).

Sono state riportate rare segnalazioni spontanee di decesso a volte associate a polmonite da aspirazione in bambini con grave paralisi cerebrale dopo trattamento con tossina botulinica, inclusi casi di utilizzo fuori indicazioni (per esempio l'area del collo). Deve essere prestata estrema cautela quando si trattano pazienti pediatrici che presentano una significativa debolezza neurologica, disfagia o hanno avuto di recente una polmonite da aspirazione o una malattia polmonare. Il trattamento in pazienti con un precario stato di salute di base deve essere effettuato solo se il potenziale beneficio per il paziente è considerato superiore rispetto ai rischi.

PATOLOGIE NEUROLOGICHE:

Spasticità focale associata alla paralisi cerebrale infantile e spasticità della caviglia, della mano e del polso in pazienti adulti post ictus

BOTOX è un trattamento per la spasticità focale studiato solamente in associazione con altri regimi di cura standard, e non è da intendersi quale sostituto per tali modalità di terapia. Non è probabile che BOTOX risulti efficace per migliorare l'arco di movimento in un'articolazione affetta da contrattura patologica persistente.

BOTOX non deve essere utilizzato nel trattamento post-ictus in pazienti adulti con spasticità focale della caviglia se non si ritiene che la riduzione del tono muscolare porti ad un miglioramento nella funzione (ad es. miglioramento della deambulazione) o nei sintomi (ad es. riduzione del dolore) o nel facilitare la cura. Inoltre, il miglioramento della funzione attiva può essere limitato se il trattamento con BOTOX inizia dopo più di 2 anni dall'ictus o nei pazienti con spasticità della caviglia di minore severità (Modified Ashworth Scale (MAS) <3).

È necessario porre attenzione in caso di trattamento di pazienti con spasticità post-ictus per i quali si ha un aumentato rischio di caduta.

BOTOX deve essere utilizzato con attenzione nel trattamento della spasticità focale della caviglia in pazienti anziani post-ictus con una significativa comorbidità e il trattamento deve essere iniziato solo se il beneficio è considerato superiore al rischio.

BOTOX deve essere utilizzato per il trattamento della spasticità post-ictus dell'arto inferiore solo in seguito alla valutazione da parte di un medico con esperienza nella gestione della riabilitazione di pazienti post-ictus.

Dopo la commercializzazione sono state riportate segnalazioni di decesso (a volte associate a polmonite da aspirazione) e di possibile diffusione a distanza di tossina in pazienti pediatrici con comorbidità, in prevalenza con paralisi cerebrale, dopo il trattamento con tossina botulinica. Vedere le avvertenze al paragrafo 4.4 "Uso pediatrico."

Blefarospasmo

La riduzione dell'ammiccamento causata dall'iniezione di tossina botulinica nel muscolo orbicolare può portare ad esposizione corneale, persistente difetto epiteliale, e ulcerazione corneale, specialmente in pazienti con disordini del VII nervo cranico. È opportuno effettuare un esame accurato della sensibilità corneale in occhi precedentemente operati, evitare l'iniezione nell'area della palpebra inferiore per evitare ectropion, ed adottare un efficace trattamento preventivo di qualsiasi difetto epiteliale. Ciò può richiedere l'uso di colliri, unguenti, lenti a contatto terapeutiche morbide, o chiusura dell'occhio tramite bendaggio o altri mezzi.

Facilmente si può avere ecchimosi nei tessuti molli della palpebra. Questa può essere minimizzata comprimendo delicatamente il sito d'iniezione immediatamente dopo l'iniezione stessa.

A causa dell'attività anticolinergica della tossina botulinica, è necessario adottare particolare cautela nel trattamento di pazienti a rischio di glaucoma ad angolo chiuso, incluso pazienti con angolo anatomicamente stretto.

Distonia cervicale

I pazienti con distonia cervicale devono essere informati della possibilità di presentare disfagia che può essere di grado molto lieve, ma anche di grado severo. La disfagia può persistere fino a 2-3 settimane dopo l'iniezione, ma è stata descritta durare anche fino a 5 mesi dopo l'iniezione. Conseguentemente alla disfagia esiste la possibilità di aspirazione, dispnea e qualche volta la necessità di ricorrere all'alimentazione mediante sonda. In casi rari è stata riportata disfagia seguita da polmonite da aspirazione e morte.

La limitazione della dose iniettata nel muscolo sternocleidomastoideo ad una dose inferiore a 100 Unità può ridurre la comparsa di disfagia. I pazienti con una massa muscolare del collo di dimensione minore o i pazienti che ricevono iniezioni bilaterali nel muscolo sternocleidomastoideo sono stati descritti come a maggiore rischio di disfagia. La disfagia è da attribuirsi alla diffusione della tossina nella muscolatura dell'esofago. Iniezioni nel muscolo elevatore della scapola possono essere associate ad un aumentato rischio di infezione respiratoria delle vie aeree superiori e disfagia.

La disfagia può contribuire a diminuire l'assunzione di cibo ed acqua determinando perdita di peso e disidratazione. Pazienti con disfagia subclinica possono presentare un aumentato rischio di disfagia grave dopo iniezione di BOTOX.

Emicrania cronica

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nella profilassi delle cefalee in pazienti affetti da emicrania episodica (cefalee per < 15 giorni al mese) o cefalea cronica di tipo tensivo. Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di BOTOX in pazienti con cefalea da abuso di farmaci (disturbo da cefalea secondaria).

PATOLOGIE DELLA VESCICA:

Il medico deve utilizzare la necessaria cautela durante l'esecuzione della cistoscopia.

Nei pazienti non sottoposti a cateterizzazione, deve essere valutato il volume residuo urinario post-minzionale entro 2 settimane dal trattamento e periodicamente secondo il parere del medico fino a 12 settimane. Avvertire i pazienti di rivolgersi al medico curante qualora manifestino difficoltà durante la minzione, poiché può rendersi necessaria una cateterizzazione.

Vescica iperattiva

Uomini con vescica iperattiva e segni o sintomi di ostruzione urinaria non devono essere trattati con BOTOX.

Incontinenza urinaria da iperattività detrusoriale neurogena

Può verificarsi disreflessia autonoma associata alla procedura. Può essere necessario effettuare un controllo immediato del paziente trattato.

DISFUNZIONI DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI:

Iperidrosi primaria delle ascelle

L'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente, oltre ad ulteriori accertamenti che possono essere ritenuti necessari, devono essere eseguiti allo scopo di escludere potenziali cause di iperidrosi secondaria (ad esempio ipertiroidismo, feocromocitoma). Questo eviterà trattamenti sintomatici dell'iperidrosi senza la diagnosi e/o il trattamento della patologia di base.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

In teoria, l'effetto della tossina botulinica può essere potenziato dagli antibiotici aminoglicosidici o dalla spectinomina, o da altri farmaci che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare (ad es. agenti bloccanti neuromuscolari).

Non è noto l'effetto della somministrazione contemporanea o entro alcuni mesi di differenti sierotipi di neurotossina botulinica. La somministrazione di un'altra tossina botulinica effettuata prima che si siano esauriti gli effetti di una precedente somministrazione di tossina botulinica può causare un peggioramento della debolezza neuromuscolare.

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non sono state riportate interazioni di importanza clinica.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di interazione nei bambini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della tossina botulinica di tipo A nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti in animali hanno dimostrato tossicità per la riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. BOTOX non deve essere usato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi se non nei casi di evidente necessità.

Allattamento

Non esistono informazioni circa l'escrezione di BOTOX nel latte materno. È sconsigliato l'uso di BOTOX durante l'allattamento.

Fertilità

Non ci sono dati adeguati circa gli effetti sulla fertilità derivanti dall'uso della tossina botulinica di tipo A nelle donne fertili. Studi condotti in ratti di entrambi i sessi hanno mostrato riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque, BOTOX può causare astenia, debolezza muscolare, capogiri e disturbi visivi che possono influenzare la guida e l'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Generali

In studi clinici controllati, eventi avversi ritenuti dagli sperimentatori essere correlati al BOTOX sono stati riferiti nel 35% dei pazienti affetti da blefarospasmo, nel 28% dei pazienti affetti da distonia cervicale, nel 17% dei pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile, nell'11% dei pazienti affetti da iperidrosi ascellare primaria, nel 16% dei pazienti affetti da spasticità focale degli arti superiori associata a ictus cerebrale e nel 15% dei pazienti affetti da spasticità focale degli arti inferiori associata a ictus cerebrale. Negli studi clinici per vescica iperattiva, l'incidenza è stata del 26% con il primo trattamento e del 22% con un secondo trattamento. Negli studi clinici per l'iperattività neurogena del detrusore della vescica negli adulti, l'incidenza è stata del 32% con il primo trattamento e si è ridotta al 18% con un secondo trattamento. Per l'iperattività neurogena del detrusore pediatrica l'incidenza è stata del 6,2% con il primo trattamento. Nelle sperimentazioni cliniche per emicrania cronica, l'incidenza è stata del 26% con il primo trattamento e si è ridotta all'11% con il secondo trattamento.

In generale, le reazioni avverse si verificano entro i primi giorni dopo l'iniezione e, generalmente transitorie, possono avere una durata di diversi mesi o, in rari casi, più lunga.

La debolezza muscolare localizzata rappresenta l'effetto farmacologico atteso della tossina botulinica nel tessuto muscolare. Tuttavia, è stata riportata debolezza dei muscoli adiacenti e/o dei muscoli distanti dal sito di iniezione.

Come è da attendersi per qualsiasi procedura di iniezione, dolore localizzato, infiammazione, parestesie, ipoestesia, indolenzimento, gonfiore/edema, eritema, infezione localizzata, sanguinamento e/o ecchimosi sono state associate all'iniezione. Il dolore e/o ansia da ago può determinare una risposta vasovagale, inclusa transitoria sintomatica ipotensione e sincope. Sono state riportate anche febbre e sindrome influenzale dopo inoculi di tossina botulinica.

Le reazioni avverse sono classificate nelle seguenti categorie, sulla base della loro frequenza:

Molto comune	Si verifica in più di 1 paziente su 10
Comune	Si verifica da 1 a 10 pazienti su 100
Non comune	Si verifica da 1 a 10 pazienti su 1.000
Raro	Si verifica da 1 a 10 pazienti su 10.000
Molto raro	Si verifica in meno di 1 paziente su 10.000

Di seguito sono elencati gli eventi avversi che variano a seconda della parte del corpo dove BOTOX è iniettato.

DISFUNZIONI NEUROLOGICHE:

Spasticità focale associata a paralisi cerebrale infantile

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione virale, infezione dell'orecchio	Molto comune
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, deambulazione non	Comune

	coordinata, parestesie	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia, debolezza muscolare, dolore delle estremità	Comune
Patologie renali e urinarie	Incontinenza urinaria	Comune
Traumatismo, avvelenamenti e complicazioni procedurali	Cadute	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere, dolore al sito di inoculo, astenia	Comune

Spasticità focale dell'arto superiore associata a ictus cerebrale

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Disturbi psichiatrici	Depressione, insonnia	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Ipertonia	Comune
	Ipoestesia, cefalea, parestesie, mancata coordinazione, amnesia	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea, parestesie orali	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi, porpora	Comune
	Dermatite, prurito, eruzione cutanea	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore delle estremità, debolezza muscolare	Comune
	Artralgie, borsiti	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore al sito di inoculo, febbre, sindrome influenzale, emorragia ed irritazione al sito d'inoculo.	Comune
	Astenia, dolore, ipersensibilità al sito d'inoculo, malessere, edema periferico	Non comune

Alcuni degli eventi non comuni possono essere correlati alla malattia.

Spasticità focale dell'arto inferiore associata a ictus cerebrale

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, Indolenzimento muscoloscheletrico	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Comune

In studi clinici nei quali i pazienti venivano trattati per la spasticità dell'arto inferiore, l'incidenza di cadute era del 5,9% e del 5,3% nei gruppi BOTOX e placebo, rispettivamente.

Non è stata osservata nessuna variazione nel profilo di sicurezza complessivo con le dosi ripetute.

Blefarospasmo, spasmo emifacciale e distonie associate

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, paresi facciali e paralisi facciali	Non comune
Patologie dell'occhio	Ptosi palpebrale	Molto comune
	Cheratite puntata, lagofalmo, occhio secco, fotofobia, irritazione oculare, aumento della lacrimazione.	Comune
	Cheratite, ectropion, diplopia, entropion, disturbi visivi, offuscamento della vista	Non comune
	Edema della palpebra	Raro
	Cheratite ulcerativa, alterazione dell'epitelio corneale, perforazione corneale	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi	Comune
	Eruzione cutanea/dermatite	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Irritazione, edema facciale	Comune
	Spossatezza	Non comune

Distonia cervicale

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Rinite, infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, ipertonìa, ipoestesia, sonnolenza, cefalea	Comune
Patologie dell'occhio	Diplopia, ptosi palpebrale	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, disfonia	Non comune
Patologie gastrointestinali	Disfagia	Molto comune
	Bocca secca, nausea	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Debolezza muscolare	Molto comune
	Rigidità, indolenzimento muscoloscheletrico	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore	Molto comune
	Astenia, sintomi di tipo influenzale, malessere	Comune
	Febbre	Non comune

Emicrania cronica

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, emicrania incluso il peggioramento dell'emicrania, paresi facciali	Comune
Patologie dell'occhio	Ptosi palpebrale	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, eruzione cutanea	Comune
	Dolore cutaneo	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Cervicalgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, indolenzimento muscoloscheletrico, spasmi muscolari, rigidità muscolare e debolezza muscolare.	Comune
	Dolore alla mandibola	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore nella sede di iniezione	Comune

Patologie gastrointestinali	Disfagia	Non comune
-----------------------------	----------	------------

Il tasso di interruzione a causa di eventi avversi in questi studi di Fase III è stato del 3,8% per BOTOX e dell'1,2% per il placebo.

DISFUNZIONI DELLA VESCICA:

Vescica iperattiva

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie urinarie	Molto comune
	Batteriuria	Comune
Patologie renali e urinarie	Disuria	Molto comune
	Ritenzione urinaria, pollachiuria, leucocituria	Comune
Esami diagnostici	Volume residuo urinario *	Comune

*elevato volume residuo urinario post-minzionale (PVR, post-void residual urine) che non richiede cateterizzazione

Reazioni avverse correlate alla procedura che si sono verificate con frequenza comune sono state la disuria e la ematuria.

È stata avviata una cateterizzazione intermittente con tecnica pulita nel 6,5% dei pazienti dopo il trattamento con BOTOX 100 Unità rispetto allo 0,4% nel gruppo placebo.

Negli studi clinici controllati con placebo, su un numero di 1242 pazienti, il 41,4% (n = 514) era di età ≥65 anni e il 14,7% (n = 182) era di età ≥75 anni. In questi studi non è stata osservata alcuna differenza complessiva relativamente al profilo di sicurezza in seguito al trattamento con BOTOX tra i pazienti ≥65 anni in confronto ai pazienti <65 anni, eccezion fatta per le infezioni delle vie urinarie, dove l'incidenza è stata superiore nei pazienti anziani in entrambi i gruppi BOTOX e placebo rispetto ai pazienti più giovani.

Non è stata osservata nessuna variazione nel profilo di sicurezza complessivo con le dosi ripetute.

Incontinenza urinaria da iperattività neurogena del detrusore della vescica nell'adulto

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie urinarie ^{a,b} , batteriuria ^b	Molto comune
Esami diagnostici	Volume residuo urinario ^{**b}	Molto comune
Disturbi psichiatrici	Insomnia ^a	Comune
Patologie gastrointestinali	Stipsi ^a	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Debolezza muscolare ^a , spasmo muscolare ^a	Comune
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria ^{a,b}	Molto comune
	Ematuria* ^{a,b} , disuria* ^{a,b} , diverticolo vescicale ^a	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Spossatezza ^a , disturbi della deambulazione ^a	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Disreflessia autonoma* ^a , cadute ^a	Comune

* reazioni avverse correlate alla procedura

** elevato PVR che non richiede cateterizzazione

^a Reazioni avverse osservate negli studi clinici di Fase 2 e pivotal di Fase 3

^b Reazioni avverse osservate nello studio post-autorizzativo di BOTOX 100 Unità in pazienti SM non cateterizzati al basale

Negli studi clinici sono state riferite infezioni delle vie urinarie nel 49,2% dei pazienti trattati con 200 Unità di BOTOX e nel 35,7% dei pazienti trattati con placebo (53,0% di pazienti con sclerosi multipla trattati con 200 Unità rispetto al 29,3% trattato con placebo; 45,4% di pazienti con lesioni del midollo spinale trattati con 200 Unità rispetto al 41,7% trattato con placebo). È stata riferita ritenzione urinaria nel 17,2% dei pazienti trattati con 200 Unità di BOTOX e nel 2,9% dei pazienti trattati con placebo (28,8% di pazienti con sclerosi multipla trattati con 200 Unità rispetto al 4,5% trattato con placebo; 5,4% di pazienti con lesioni del midollo spinale trattati con 200 Unità rispetto all'1,4% trattato con placebo).

Non è stata osservata alcuna variazione nella tipologia delle reazioni avverse con la ripetizione del dosaggio.

Non è stata osservata alcuna differenza nel tasso annualizzato di riacutizzazioni di sclerosi multipla (SM) (ovvero il numero di eventi di riacutizzazione di SM per paziente-anno) (BOTOX = 0,23, placebo = 0,20) nei pazienti affetti da SM negli studi pivotal, né nello studio post-autorizzativo di BOTOX 100 Unità in pazienti SM non cateterizzati al basale (BOTOX=0, placebo=0.07).

Negli studi pivotal, tra i pazienti non cateterizzati al basale prima del trattamento, la cateterizzazione è stata iniziata nel 38,9% dopo il trattamento con 200 Unità di BOTOX rispetto al 17,3% con placebo.

Nello studio post-autorizzativo di BOTOX 100 Unità in pazienti SM non cateterizzati al basale la cateterizzazione è stata iniziata nel 15,2% dei pazienti dopo il trattamento con BOTOX 100 Unità rispetto al 2,6% di quelli trattati con placebo (vedere paragrafo 5.1).

Iperattività neurogena del detrusore pediatrica

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Batteriuria	Molto comune
	Infezioni delle vie urinarie, Leucocituria	Comune
Patologie renali e urinarie	Ematuria, Dolore vescicale*	Comune

* reazioni avverse correlate alla procedura

Non è stata osservata alcuna variazione nella tipologia delle reazioni avverse con la ripetizione del dosaggio.

DISFUNZIONI DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI:

Iperidrosi primaria delle ascelle

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, parestesie	Comune
Patologie vascolari	Vampate di calore	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi (sudorazione non ascellare), anomalo odore della pelle, prurito, nodulo subcutaneo e alopecia	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore delle estremità	Comune
	Debolezza muscolare, mialgia, artropatia	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore al sito d'inoculo	Molto Comune
	Dolore, edema al sito d'inoculo, emorragia al sito di inoculo,	Comune

	ipersensibilità al sito d'inoculo, irritazione al sito d'inoculo, astenia e reazioni al sito d'inoculo.	
--	---	--

Nel trattamento dell'iperidrosi primaria ascellare, l'aumento del sudore non ascellare è stato riportato nel 4,5% dei pazienti, entro 1 mese dall'inoculo, senza riferimento diretto ai siti anatomici coinvolti. Questo effetto si risolveva in circa il 30% dei pazienti entro 4 mesi.

La debolezza degli arti superiori è stata anche riportata come non comune (0,7%) di lieve entità, transitoria, tale da non richiedere trattamento e da risolversi senza sequele. Questa reazione avversa può essere relativa al trattamento, alla tecnica d'inoculo, o ad entrambi. Nel caso non comune di debolezza muscolare riportata dopo il trattamento, può rendersi necessaria una visita neurologica. Inoltre, può essere necessaria una rivalutazione della tecnica di inoculo nei successivi trattamenti in modo da assicurare un posizionamento intradermico dell'inoculo.

In uno studio di sicurezza non controllato con BOTOX (50 Unità per ascella) in pazienti pediatrici dai 12 ai 17 anni di età (n=144), le reazioni avverse che si sono osservate in più di un singolo paziente (ogni 2 pazienti) comprendevano dolore al sito d'inoculo e iperidrosi (sudorazione non ascellare).

Ulteriori informazioni

La seguente lista include le reazioni avverse al farmaco o altri eventi avversi clinicamente rilevanti che sono stati riportati da quando il medicinale è presente sul mercato, indipendentemente dalle indicazioni, e possono essere in aggiunta a quelle riportate nel paragrafo 4.4 (Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego) e nel paragrafo 4.8 (Effetti indesiderati).

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi, angioedema, malattia da siero, orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia
Patologie del sistema nervoso	Plessopatia brachiale, disfonia, disartria, paresi facciali, ipoestesia, debolezza muscolare, miastenia grave, neuropatia periferica, parestesie, radicolopatia, convulsioni, sincope, paralisi facciale
Patologie dell'occhio	Glaucoma ad angolo chiuso (nel trattamento del blefarospasmo), strabismo, visione sfocata, disturbi visivi, occhio secco (associato a iniezioni pericoculari), edema palpebrale
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Ipoacusia, acufeni, vertigini
Patologie cardiache	Aritmia, infarto del miocardio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite da aspirazione (con esito fatale in alcuni casi), dispnea, depressione respiratoria, insufficienza respiratoria
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea, stipsi, bocca secca, disfagia, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, dermatite psoriasiforme, eritema multiforme, iperidrosi, madarosi, prurito, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Atrofia muscolare, mialgia, contrazioni muscolari localizzate/contrazioni muscolari involontarie
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Atrofia da denervazione, malessere, febbre

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il

sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il concetto di sovradosaggio riferito al BOTOX è relativo e dipende dalla dose, dal sito di inoculo, e dalle caratteristiche di fondo del tessuto. Non sono stati osservati casi di tossicità sistemica a seguito di inoculo accidentale di BOTOX. Dosaggi eccessivi possono determinare una locale, o distante, generalizzata e profonda paralisi neuromuscolare.

Non sono stati osservati casi di ingestione di BOTOX.

I segni ed i sintomi di sovradosaggio non sono evidenti immediatamente dopo l'iniezione. Nel caso di iniezione o ingestione accidentale o di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato clinicamente per parecchie settimane per eventuali segni e sintomi progressivi di debolezza muscolare che possono essere locali o distanti dal sito di inoculo che possono includere ptosi, diplopia, disfagia, disartria, astenia generalizzata o insufficienza respiratoria. Questi pazienti devono essere sottoposti ad ulteriori valutazioni mediche e deve essere immediatamente stabilita una appropriata terapia medica, che può richiedere anche il ricovero in ospedale.

Se vengono interessate le muscolature dell'orofaringe e dell'esofago, si può verificare aspirazione che può portare allo sviluppo di una polmonite da aspirazione. Nel caso di paralisi dei muscoli respiratori o di sufficiente indebolimento, si renderà necessario il ricorso all'intubazione e alla respirazione assistita, fino alla guarigione e potrà essere necessaria anche una tracheostomia e una ventilazione meccanica prolungata oltre ad altre cure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri miorellassanti, agenti ad azione periferica
Codice ATC: M03A X01

Meccanismo d'azione

La tossina botulinica di tipo A blocca il rilascio periferico dell'acetilcolina a livello delle terminazioni nervose colinergiche presinaptiche clivando SNAP-25, una proteina fondamentale per il legame e il rilascio di acetilcolina dalle vescicole situate nelle terminazioni nervose.

Effetto farmacodinamico

Dopo l'iniezione si realizza un iniziale rapido legame a elevata affinità della tossina a specifici recettori sulla superficie della cellula. Questo è seguito dal trasferimento della tossina attraverso la membrana plasmatica per endocitosi mediata da recettori. Infine, la tossina viene rilasciata nel citosol. Quest'ultimo processo è accompagnato da una progressiva inibizione del rilascio di acetilcolina; e si manifestano i segni clinici entro 2-3 giorni con un effetto massimo osservabile entro 5-6 settimane dopo l'iniezione. L'evidenza clinica suggerisce che BOTOX riduce il dolore e l'infiammazione neurogena e aumenta la soglia del dolore cutaneo da calore in un modello di sensibilizzazione del trigemino indotta dalla capsaicina.

Il recupero, dopo inoculo intramuscolare, avviene normalmente entro 12 settimane dopo l'iniezione in quanto le terminazioni nervose si rigenerano e si ricollegano con le placche terminali. Dopo inoculo intradermico, dove l'obiettivo sono le ghiandole sudoripare esocrine, l'effetto dura una media di 7,5 mesi dopo il primo inoculo in pazienti trattati con 50 Unità per ascella. Comunque, nel 27,5% dei pazienti la durata dell'effetto era di 1 anno o più. Il ripristino delle terminazioni nervose simpatiche delle ghiandole sudoripare dopo inoculo intradermico con BOTOX non è stato studiato.

BOTOX, a seguito di iniezione intradetrusoriale, ha effetti sulle vie efferenti dell'attività detrusoriale stessa tramite l'inibizione del rilascio di acetilcolina. Inoltre BOTOX può inibire i neurotrasmettitori afferenti e le vie della sensibilità.

Efficacia clinica e sicurezza

PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Spasticità focale dell'arto inferiore associata a ictus cerebrale

È stato condotto uno studio clinico in doppio-cieco, controllato con placebo, randomizzato, multicentrico di fase 3 in pazienti post-ictus adulti con spasticità dell'arto inferiore che interessava la caviglia. Un totale di 120 pazienti è stato randomizzato a ricevere BOTOX (n=58) (dose totale di 300 Unità) o placebo (n=62). Questo studio è stato condotto solo in pazienti giapponesi con Modified Ashworth Scale (MAS) ≥ 3 dopo un periodo medio di 6,5 anni dall'evento ictale.

Un miglioramento significativo rispetto al placebo è stato osservato per l'endpoint primario nella variazione complessiva, rispetto al basale, fino alla settimana 12, del punteggio MAS della caviglia, che veniva calcolato utilizzando l'approccio dell'area sotto la curva (AUC). Miglioramenti significativi rispetto al placebo sono stati osservati anche per la variazione media dal basale del punteggio MAS della caviglia a ciascuna visita post-trattamento alle settimane 4, 6 e 8. La percentuale dei responders (pazienti con almeno un punto di miglioramento) è stata significativamente più alta rispetto ai pazienti trattati con placebo in queste visite.

Il trattamento con BOTOX è stato associato anche ad un significativo miglioramento secondo Clinical Global Impression (CGI) valutata dal clinico sulla disabilità funzionale (endpoint secondario, nessun aggiustamento per la molteplicità) rispetto al placebo. Non sono stati osservati miglioramenti clinicamente significativi nella funzione valutata secondo la Physician's Rating Scale (PRS) e nella velocità dell'andatura.

I risultati dello studio di fase 3 sono riportati di seguito.

Endpoints di efficacia primari e principali secondari

	BOTOX (N=58)	Placebo (N=62)	Valore p
AUC medio nel punteggio di MAS			
AUC (dal giorno 0 alla settimana 12)	-8.5	-5.1	0.006
Variazione media dal basale nel punteggio di MAS			
Basale	3.28	3.24	
Settimana 1	-0.61	-0.52	0.222
Settimana 4	-0.88	-0.43	< 0.001
Settimana 6	-0.91	-0.47	< 0.001
Settimana 8	-0.82	-0.43	< 0.001
Settimana 12	-0.56	-0.40	0.240
Percentuale di Responders*			
Settimana 1	52.6%	38.7%	0.128
Settimana 4	67.9%	30.6%	< 0.001
Settimana 6	68.4%	36.1%	< 0.001
Settimana 8	66.7%	32.8%	< 0.001
Settimana 12	44.4%	34.4%	0.272

*Pazienti con almeno 1 grado di miglioramento dal basale nel punteggio MAS.

È stata osservata una risposta consistente a seguito del ritrattamento.

Emicrania cronica

Il BOTOX blocca il rilascio dei neurotrasmettitori associati alla patogenesi del dolore. Il meccanismo d'azione del BOTOX nel sollievo sintomatico nell'emicrania cronica non è stato del tutto chiarito. Studi farmacodinamici clinici e preclinici suggeriscono che il BOTOX sopprime la sensibilizzazione periferica, inibendo pertanto probabilmente anche la sensibilizzazione centrale.

Nella tabella seguente sono illustrati i risultati principali ottenuti dall'analisi aggregata di efficacia dopo due trattamenti con BOTOX somministrati a intervalli di 12 settimane in due studi clinici di Fase III nei pazienti con emicrania cronica, che durante il periodo basale di 28 giorni hanno manifestato almeno 4 episodi e hanno sofferto di cefalea per ≥ 15 giorni (con almeno 4 ore di cefalea continua), con almeno il 50% di giorni con cefalea classificati come giorni di emicrania/probabile emicrania.

Variazione media dal basale alla Settimana 24	<u>BOTOX</u> <u>N = 688</u>	<u>Placebo</u> <u>N = 696</u>	Valore <i>p</i>
Frequenza di giorni con cefalea	<u>-8,4</u>	<u>-6,6</u>	<u>p<0,001</u>
Frequenza di giorni con cefalea moderata/grave	<u>-7,7</u>	<u>-5,8</u>	<u>p<0,001</u>
Frequenza di giorni con emicrania/probabile emicrania	<u>-8,2</u>	<u>-6,2</u>	<u>p<0,001</u>
% di pazienti con il 50% di riduzione di giorni con cefalea	<u>47%</u>	<u>35%</u>	<u>p<0,001</u>
Totale delle ore cumulative del disturbo nei giorni con cefalea	<u>-120</u>	<u>-80</u>	<u>p<0,001</u>
Frequenza di episodi di cefalea	<u>-5,2</u>	<u>-4,9</u>	<u>p=0,009</u>
Punteggi totali del test HIT-6 (Headache Impact Test)	<u>-4,8</u>	<u>-2,4</u>	<u>p<0,001</u>

Sebbene gli studi non abbiano avuto la significatività sufficiente per dimostrare differenze nei sottogruppi, l'effetto del trattamento è apparso inferiore nel gruppo di pazienti maschi (N = 188) e non caucasici (N = 137) rispetto all'intera popolazione dello studio.

PATOLOGIE DELLA VESCICA

Vescica iperattiva

Sono stati condotti due studi clinici di Fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 24 settimane su pazienti affetti da vescica iperattiva con sintomi di incontinenza urinaria, urgenza e frequenza. Un totale di 1105 pazienti, i cui sintomi non erano stati adeguatamente gestiti con almeno una terapia anticolinergica (risposta inadeguata o effetti collaterali intollerabili) è stato randomizzato a ricevere 100 Unità di BOTOX (n = 557) o placebo (n = 548).

In entrambi gli studi sono stati osservati significativi miglioramenti a favore di BOTOX (100 Unità) rispetto al placebo nella variazione dal basale nella frequenza giornaliera di episodi di incontinenza urinaria al momento di rilevazione primario alla settimana 12 (al basale era 5,49 per BOTOX e 5,39 per placebo), compresa la percentuale di pazienti senza episodi di incontinenza. Utilizzando la scala dei benefici del trattamento (Treatment Benefit Scale), la percentuale di pazienti che hanno riferito una risposta positiva al trattamento (le loro condizioni erano "molto migliorate" o "migliorate") è stata significativamente superiore nel gruppo BOTOX rispetto al gruppo placebo in entrambi gli studi. Miglioramenti significativi rispetto al placebo sono stati anche osservati per quanto riguarda la frequenza quotidiana di minzione, urgenza ed episodi notturni. Il volume di urina per minzione è stato anche significativamente maggiore. Miglioramenti significativi sono stati osservati in tutti i sintomi di vescica iperattiva dalla settimana 2.

Il trattamento con BOTOX è stato associato a miglioramenti significativi, rispetto al placebo, nei punteggi della qualità di vita correlata alla salute misurati dal questionario I-QOL (Incontinence Quality of Life) (compresi il comportamento limitante e di evitamento, l'impatto psicosociale e l'imbarazzo sociale) e nei punteggi del questionario KHQ (King's Health Questionnaire) (compresi l'impatto dell'incontinenza, le limitazioni di ruolo, le limitazioni sociali, le limitazioni fisiche, le relazioni personali, le emozioni, la valutazione sonno/energia e severità/tolleranza).

Non è stata osservata una differenza complessiva di efficacia a seguito del trattamento con BOTOX tra pazienti di età ≥ 65 anni rispetto ai pazienti di età < 65 anni.

Di seguito sono riportati i risultati degli studi pivotal aggregati:

Endpoint primari e secondari di efficacia al basale e variazione dal basale in studi pivotal aggregati:

	BOTOX 100 Unità (N = 557)	Placebo (N = 548)	Valori p
Frequenza quotidiana di episodi di incontinenza urinaria*			
Valore basale medio	<u>5,49</u>	<u>5,39</u>	
Variazione media alla Settimana 2	<u>-2,85</u>	<u>-1,21</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 6	<u>-3,11</u>	<u>-1,22</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 12^a	<u>-2,80</u>	<u>-0,95</u>	<u><0,001</u>
Percentuale di risposte positive al trattamento utilizzando la Treatment Benefit Scale (%)			
Settimana 2	<u>64,4</u>	<u>34,7</u>	<u><0,001</u>
Settimana 6	<u>68,1</u>	<u>32,8</u>	<u><0,001</u>
Settimana 12^a	<u>61,8</u>	<u>28,0</u>	<u><0,001</u>
Frequenza giornaliera degli episodi di minzione			
Valore basale medio	<u>11,99</u>	<u>11,48</u>	
Variazione media alla Settimana 2	<u>-1,53</u>	<u>-0,78</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 6	<u>-2,18</u>	<u>-0,97</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 12^b	<u>-2,35</u>	<u>-0,87</u>	<u><0,001</u>
Frequenza giornaliera degli episodi di urgenza			
Valore basale medio	<u>8,82</u>	<u>8,31</u>	
Variazione media alla Settimana 2	<u>-2,89</u>	<u>-1,35</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 6	<u>-3,56</u>	<u>-1,40</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 12^b	<u>-3,30</u>	<u>-1,23</u>	<u><0,001</u>
Punteggio totale dell'Incontinence Quality of Life (I-QOL)			
Valore basale medio	<u>34,1</u>	<u>34,7</u>	
Variazione media alla Settimana 12^{bc}	<u>+22,5</u>	<u>+6,6</u>	<u><0,001</u>
Questionario King's Health: limitazione del ruolo			
Valore basale medio	<u>65,4</u>	<u>61,2</u>	
Variazione media alla Settimana 12^{bc}	<u>-25,4</u>	<u>-3,7</u>	<u><0,001</u>
Questionario King's Health: limitazione sociale			
Valore basale medio	<u>44,8</u>	<u>42,4</u>	
Variazione media alla Settimana 12^{bc}	<u>-16,8</u>	<u>-2,5</u>	<u><0,001</u>

* La percentuale di pazienti senza manifestazioni di incontinenza alla settimana 12 è stata del 27,1% per il gruppo trattato con BOTOX e dell'8,4% per il placebo. Le percentuali che hanno ottenuto una riduzione degli episodi di incontinenza di almeno il 75% e il 50% rispetto al basale sono state rispettivamente del 46,0% e del 60,5% nel gruppo BOTOX rispetto al 17,7% e al 31,0% del gruppo placebo.

^a Endpoint co-primari

^b Endpoint secondari

^c La minima variazione importante prespecificata rispetto al basale è stata di +10 punti per il punteggio I-QOL e di -5 punti per il KHQ.

La durata mediana di risposta dopo il trattamento con BOTOX in base alla richiesta di ri-trattamento da parte del paziente, è stata 166 giorni (~24 settimane). La durata mediana di risposta, in base alla richiesta di ri-trattamento da parte del paziente, nei pazienti che avevano proseguito nello studio di estensione in aperto e che erano stati trattati solo con BOTOX 100 Unità (N=438), è stata di 212 giorni (~30 settimane).

Sebbene nei due studi clinici di Fase III sia stato studiato solo un numero limitato di pazienti di età <40 anni (n=88, 8,0%), non caucasici (n=101, 9,1%) e di sesso maschile (n=135, 12,2%), i dati di questi sottogruppi sono di supporto a un effetto positivo del trattamento. Una maggiore incidenza di eventi avversi di ritenzione urinaria, volume residuo urinario e pollachiuria è stata osservata in soggetti maschili rispetto a quelli femminili. I risultati degli endpoint co-primari nei soggetti maschili sono presentati di seguito:

Endpoint co-primari di efficacia al basale e variazione dal basale in soggetti di sesso maschile (studi pivotal aggregati):

	BOTOX 100 Unità (N=61)	Placebo (N=74)	Valore p
Frequenza giornaliera degli episodi di incontinenza urinaria			
Valore basale medio	5,61	4,33	
Variazione media alla Settimana 12	-1,86	-1,23	0,612
Percentuale di risposte positive al trattamento utilizzando la Treatment Benefit Scale (%)			
Settimana 12	40,7	25,4	0,060

Un totale di 839 pazienti è stato valutato in uno studio di estensione in aperto a lungo termine (n=758 soggetti femminili, n=81 soggetti maschili). Per tutti gli endpoint di efficacia, i pazienti hanno manifestato una notevole risposta con i ri-trattamenti. Nel sottogruppo di 345 pazienti (n=316 soggetti femminili, n=29 soggetti maschili) che hanno raggiunto la Settimana 12 del terzo ciclo di trattamento, le riduzioni medie della frequenza giornaliera di incontinenza urinaria sono state di -3,07, -3,49 e -3,49 episodi alla Settimana 12 rispettivamente dopo il primo, secondo e terzo trattamento con BOTOX 100 Unità. Le percentuali corrispondenti di pazienti con una risposta positiva al trattamento nella Treatment Benefit Scale sono state del 63,6%, 76,9% e 77,3%, rispettivamente.

Negli studi pivotal nessuno dei 615 pazienti i cui campioni sono stati analizzati, ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. Nei pazienti i cui campioni sono stati analizzati nello studio pivotal di fase 3 e negli studi di estensione in aperto, gli anticorpi neutralizzanti si sono sviluppati in 0 dei 954 pazienti (0.0%) durante il trattamento con BOTOX 100 Unità e in 3 dei 260 pazienti (1.2%) dopo aver successivamente ricevuto almeno una dose da 150 Unità. Uno di questi tre pazienti ha continuato ad avere un beneficio clinico. Rispetto alla popolazione generale trattata con BOTOX, i pazienti che hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti hanno manifestato generalmente una più breve durata della risposta e di conseguenza sono stati trattati più frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

Incontinenza urinaria dovuta a iperattività detrusoriale neurogena nell'adulto

Studi Clinici Pivotal di Fase 3

Sono stati condotti due studi clinici di Fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su pazienti affetti da incontinenza urinaria da iperattività neurogena del detrusore, in grado di eseguire minzione spontanea o che utilizzavano un catetere. È stato arruolato un totale di 691 pazienti con lesione del midollo spinale o affetti da sclerosi multipla, non adeguatamente gestiti con

almeno un agente anticolinergico. Questi pazienti sono stati randomizzati a ricevere 200 Unità di BOTOX (n = 227), 300 Unità di BOTOX (n = 223) o placebo (n = 241).

In entrambi gli studi di Fase III sono stati osservati significativi miglioramenti a favore di BOTOX (200 Unità e 300 Unità) rispetto al placebo nella variabile primaria di efficacia di variazione dal basale nella frequenza settimanale di episodi di incontinenza al momento della rilevazione dell'efficacia primaria alla settimana 6, compresa la percentuale di pazienti senza episodi di incontinenza. Sono stati osservati miglioramenti significativi nei parametri urodinamici, compresi aumento della capacità cistometrica massima e riduzioni della pressione di picco sul muscolo detrusore durante la prima contrazione detrusoriale involontaria. Sono stati inoltre osservati miglioramenti significativi, rispetto al placebo, nei punteggi riferiti dai pazienti sulla qualità di vita correlata alla salute e specifica per l'incontinenza misurati dal questionario I-QOL (compresi il comportamento limitante di evitamento, l'impatto psicosociale e l'imbarazzo sociale). Non è stato dimostrato alcun ulteriore beneficio con 300 Unità di BOTOX rispetto a 200 Unità e un profilo di sicurezza più favorevole è stato osservato con 200 Unità di BOTOX.

Di seguito sono riportati i risultati degli studi pivotal con dati riassuntivi:

Endpoint primari e secondari al basale e variazione dal basale in studi pivotal con dati aggregati:

	BOTOX 200 Unità (N = 227)	Placebo (N = 241)	Valori p
Frequenza settimanale di incontinenza urinaria*			
Valore basale medio	<u>32,4</u>	<u>31,5</u>	
Variazione media alla Settimana 2	<u>-17,7</u>	<u>-9,0</u>	<u>p<0,001</u>
Variazione media alla Settimana 6^a	<u>-21,3</u>	<u>-10,5</u>	<u>p<0,001</u>
Variazione media alla Settimana 12	<u>-20,6</u>	<u>-9,9</u>	<u>p<0,001</u>
Capacità cistometrica massima (ml)			
Valore basale medio	<u>250,2</u>	<u>253,5</u>	
Variazione media alla Settimana 6^b	<u>+153,6</u>	<u>+11,9</u>	<u>p<0,001</u>
Pressione massima sul muscolo detrusore durante la 1^a contrazione involontaria detrusoriale (cmH₂O)			
Valore basale medio	<u>51,5</u>	<u>47,3</u>	
Variazione media alla Settimana 6^b	<u>-32,4</u>	<u>+1,1</u>	<u>p<0,001</u>
Punteggio totale della qualità di vita specifica per incontinenza^{c,d}			
Valore basale medio	<u>35,37</u>	<u>35,32</u>	
Variazione media alla Settimana 6^b	<u>+25,89</u>	<u>+11,15</u>	<u>p<0,001</u>
Variazione media alla Settimana 12	<u>+28,89</u>	<u>+8,86</u>	<u>p<0,001</u>

* La percentuale di pazienti senza manifestazioni di incontinenza durante la settimana 6 è stata del 37% per il gruppo trattato con 200 unità di BOTOX e del 9% per il placebo. Le percentuali che hanno ottenuto una riduzione degli episodi di incontinenza di almeno il 75% rispetto al basale sono state rispettivamente del 63% e del 24%. Le percentuali che hanno ottenuto una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale sono state rispettivamente del 76% e del 39%.

^a Endpoint primario

^b Endpoint secondario

^c La scala del punteggio totale dell'I-QOL (Incontinence Quality of Life) varia da 0 (problema estremo) a 100 (nessun problema).

^d Negli studi pivotal, la minima differenza importante (MID) prespecificata per il punteggio I-QOL totale è stata di 8 punti in base alle stime MID di 4-11 punti riferite nei pazienti con iperattività detrusoriale neurogena.

La durata mediana di risposta nei due studi pivotal, in base alla richiesta di ri-trattamento da parte del paziente, è stata 256-295 giorni (36-42 settimane) per il gruppo trattato con 200 Unità di dosaggio, rispetto a 92 giorni (13 settimane) con placebo. La durata mediana di risposta, in base alla richiesta di ri-trattamento da parte del paziente, nei pazienti che hanno proseguito nello studio di estensione in aperto e che sono stati trattati solo con BOTOX 200 Unità (N=174), è stata di 253 giorni (~36 settimane).

Per tutti gli endpoints di efficacia, i pazienti hanno avuto risposte coerenti con il ri-trattamento.

Negli studi pivotal, nessuno dei 475 pazienti affetti da iperattività neurogena del detrusore, nei campioni analizzati, ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. Nei pazienti i cui campioni sono stati analizzati all'interno del programma di sviluppo del farmaco (incluso lo studio di estensione in aperto), gli anticorpi neutralizzanti si sono sviluppati in 3 dei 300 pazienti (1.0%) dopo aver ricevuto solo dosi di BOTOX 200 Unità e in 5 dei 258 pazienti (1.9%) dopo aver ricevuto almeno una dose da 300 Unità. Quattro di questi otto pazienti hanno continuato ad avere un beneficio clinico. Rispetto alla popolazione generale trattata con BOTOX, i pazienti che hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti hanno manifestato generalmente una più breve durata della risposta e di conseguenza sono stati trattati più frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

Studio Post- autorizzativo

Uno studio post-autorizzativo in doppio cieco controllato con placebo è stato condotto in pazienti affetti da sclerosi multipla (SM) con incontinenza urinaria dovuta ad iperattività neurogena del muscolo detrusore, che non erano stati adeguatamente gestiti con almeno un agente anticolinergico e non cateterizzati al basale. Questi pazienti sono stati randomizzati a ricevere o 100 Unità di BOTOX (n=66) o placebo (n=78).

Con BOTOX (100 Unità) sono stati osservati miglioramenti significativi rispetto al placebo nella variabile primaria di efficacia di variazione rispetto al basale nella frequenza giornaliera di episodi di incontinenza al primo time point di efficacia alla settimana 6, compresa la percentuale di pazienti senza manifestazioni di incontinenza. Sono stati osservati anche miglioramenti significativi nei parametri urodinamici e nel questionario Incontinence Quality of Life (I-QOL), compresi il comportamento limitante di evitamento, l'impatto psicosociale e l'imbarazzo sociale.

I risultati dello studio post-autorizzativo sono presentati di seguito:

Endpoint primari e secondari al basale e variazione dal basale nello Studio Post-Autorizzativo di BOTOX 100 Unità in pazienti con SM non cateterizzati al basale:

	BOTOX 100 Units (N=66)	Placebo (N=78)	Valori p
Frequenza quotidiana di incontinenza urinaria *			
Valore basale medio	4.2	4.3	
Variazione media alla settimana 2	-2.9	-1.2	p<0.001
Variazione media alla settimana 6^a	-3.3	-1.1	p<0.001
Variazione media alla settimana 12	-2.8	-1.1	p<0.001
Massima Capacità Cistometrica (mL)			
Valore basale medio	246.4	245.7	
Variazione media alla settimana 6^b	+127.2	-1.8	p<0.001
Pressione massima sul muscolo detrusore durante la 1^a contrazione involontaria detrusoriale (cmH₂O) _____			
Valore basale medio	35.9	36.1	
Variazione media alla settimana 6^b	-19.6	+3.7	p=0.007
Punteggio totale dell'Incontinence Quality of Life^{c,d}			

Valore basale medio	32.4	34.2	
Variazione media alla settimana 6^b	+40.4	+9.9	p<0.001
Variazione media alla settimana 12	+38.8	+7.6	p<0.001

*La percentuale di pazienti senza manifestazioni di incontinenza durante la settimana 6 è stata del 53.0% (gruppo BOTOX 100 Unità) e del 10.3% (placebo)

^a Endpoint primario

^b Endpoint secondario

^c La scala del punteggio totale dell'I-QOL (Incontinence Quality of Life) varia da 0 (problema estremo) a 100 (nessun problema).

^d La minima differenza importante (MID) prespecificata per il punteggio I-QOL totale è stata di 11 punti in base alle stime MID di 4-11 punti riferite nei pazienti con iperattività detrusoriale neurogena.

La durata mediana di risposta in questo studio, in base alla richiesta di ri-trattamento da parte del paziente, è stata di 362 giorni (~52 weeks) per il gruppo trattato con BOTOX 100 Unità di dosaggio rispetto agli 88 giorni (~13 settimane) con placebo.

Iperattività detrusoriale neurogena in pazienti pediatrici

Uno studio clinico in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, multicentrico (191622-120) è stato condotto in pazienti di età compresa tra 5 e 17 anni con incontinenza urinaria dovuta a iperattività del muscolo detrusore associata a una condizione neurologica e che utilizzavano un cateterismo intermittente pulito. Un totale di 113 pazienti (di cui 99 con disrafismo spinale come la spina bifida, 13 con lesione del midollo spinale e 1 con mielite trasversa) che hanno avuto una risposta inadeguata o erano intolleranti ad almeno un farmaco anticolinergico. Questi pazienti sono stati randomizzati a 50 Unità, 100 Unità o 200 Unità, per non superare le 6 Unità/kg di peso corporeo. I pazienti che hanno ricevuto una dose inferiore alla dose randomizzata a causa del massimo di 6 Unità/kg sono stati assegnati al gruppo di dose più vicino per l'analisi; N= 38, N=45 e N=30 rispettivamente per BOTOX 50 Unità, BOTOX 100 Unità e BOTOX 200 Unità. Prima della somministrazione del trattamento, i pazienti hanno ricevuto l'anestesia in base all'età e alla pratica locale del sito. Centonove pazienti (97,3%) hanno ricevuto una anestesia generale o sedazione cosciente (necessaria per pazienti < 12 anni) e 3 pazienti (2,7%) hanno ricevuto una anestesia locale (consentita solo per pazienti ≥ 12 anni).

Valore al basale e variazione rispetto al basale nella Frequenza giornaliera diurna degli episodi di incontinenza urinaria, Volume di urina al primo cateterismo mattutino e Pressione massima del detrusore durante la fase di conservazione (cmH₂O) in uno studio clinico in doppio cieco a gruppi paralleli

	BOTOX 200 Unità (N=30)	BOTOX 100 Unità (N=45)	BOTOX 50 Unità (N=38)	Valore p*	Valore p*
				BOTOX 200 vs. 50 Unità	BOTOX 100 vs. 50 Unità
Frequenza giornaliera degli episodi di incontinenza urinaria diurna^a Valore basale medio (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2.8 (1.04)		

Variazione media* alla Settimana 2	-1,1	-1,0	-1,2		
Variazione media* alla Settimana 6** (95% CI)	-1,3 (-1,8, -0,9)	-1,3 (-1,7, -0,9)	-1,3 (-1,7 -0,9)	0,9123	0,9949
Variazione media* alla Settimana 12	-0,9	-1,4	-1,2		
Volume di urina al primo cateterismo mattutino (mL)^b					
Valore medio al basale (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Variazione media* alla Settimana 2	63,2	29,4	31,6		
Variazione media* alla Settimana 6** (95% CI)	87,5 (52,1, 122,8)	34,9 (7,9, 61,9)	21,9 (-7,2, 51,1)	0,0055	0,5117
Variazione media* alla Settimana 12	45,2	55,8	12,9		
Pressione massima del detrusore durante la fase di conservazione (cmH₂O)^b					
Valore medio al basale (SD)	56,7 (33,89)	56,5 (26,86)	58,2 (29,45)		
Variazione media* alla Settimana 6** (95% CI)	-27,3 (-36,4, -18,2)	-20,1 (-27,3, -12,8)	-12,9 (-20,4, -5,3)	0,0157	0,1737

CI = Intervallo di Confidenza

*La variazione media dei minimi quadrati (LS) e CI al 95% e dei valori p si basano sul modello ANCOVA con valore basale come covariata, e gruppo di trattamento, età (< 12 anni o ≥ 12 anni), episodi di incontinenza urinaria diurna basale (≤ 6 o > 6) e terapia anticolinergica (si/no) al basale come fattori.

** *Timepoint primario*

^a *Endpoint primario*

^b *Endpoint secondario*

La durata mediana della risposta in questo studio, in base alla richiesta di ritrattamento del paziente, è stata di 214,0 (31 settimane), 169,0 (24 settimane) e 207 giorni (30 settimane) per BOTOX 50 Unità, BOTOX 100 Unità e BOTOX 200 Unità, rispettivamente.

In 99 pazienti pediatriche che avevano un risultato basale negativo per anticorpi leganti o neutralizzanti e avevano almeno un valore post-basale valutabile da uno studio randomizzato in doppio cieco e uno studio di estensione in doppio cieco, nessun paziente ha sviluppato anticorpi neutralizzanti dopo aver ricevuto da 50 Unità a 200 Unità di BOTOX.

PATOLOGIE DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI

Iperidrosi primaria delle ascelle

È stato condotto uno studio clinico multicentrico in doppio cieco in pazienti che presentavano persistente iperidrosi primaria ascellare bilaterale, stabilita al basale, per misurazione gravimetrica, pari ad almeno 50 mg di sudore spontaneo prodotto da ciascuna ascella per più di 5 minuti a temperatura ambiente, a riposo. Trecentoventi pazienti sono stati randomizzati a ricevere 50 Unità di BOTOX (n=242) o placebo (n=78). I pazienti responders erano definiti come soggetti che mostravano una riduzione, rispetto al basale, di almeno il 50% della sudorazione ascellare. All'endpoint primario, alla 4^o settimana post-inoculo, la percentuale di risposta nel gruppo dei pazienti trattati con BOTOX è stata del 93,8%, confrontata al 35,9% dei pazienti trattati con placebo (p<0,001). L'incidenza dei pazienti responders tra quelli trattati con BOTOX ha continuato ad essere significativamente più alta (p<0,001) rispetto ai pazienti trattati con placebo, in tutti i punti post-trattamento dello studio fino a 16 settimane.

In uno studio clinico di follow-up in aperto sono stati arruolati 207 pazienti idonei che avevano ricevuto fino a 3 trattamenti di BOTOX. In particolare, 174 pazienti hanno completato l'intera durata di 16 mesi dei 2 studi combinati (4 mesi di studio in doppio cieco e proseguimento di 12 mesi di studio in aperto). L'incidenza della risposta clinica alla 16^o settimana dopo il primo (n=287), secondo (n=123) e terzo (n=30) trattamento risultava essere rispettivamente di 85,0%, 86,2% e 80%. La durata media dell'effetto basata sullo studio combinato di proseguimento a dose singola e sullo studio in aperto, era di 7,5 mesi dal primo trattamento; inoltre, nel 27,5% dei pazienti la durata dell'effetto perdurava per 1 anno o più.

Ci sono limitate esperienze di studi clinici sull'uso del BOTOX nell'iperidrosi ascellare in bambini tra i 12 e 18 anni di età.

Un unico studio di sicurezza, della durata di un anno, non controllato, con dose ripetuta è stato condotto negli Stati Uniti in pazienti pediatriche di età tra i 12 e i 17 anni (n=144) con grave iperidrosi primaria delle ascelle. I pazienti erano principalmente di sesso femminile (86,1%) e Caucasiche (82,6%). I pazienti sono stati trattati con una dose di 50 Unità per ascella per un totale di 100 Unità per paziente per trattamento. Comunque, non sono stati condotti studi per l'identificazione del dosaggio negli adolescenti e, pertanto, non è possibile fornire raccomandazioni sulla posologia. L'efficacia e la sicurezza del BOTOX in questo gruppo di pazienti non sono state stabilite in maniera definitiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali del principio attivo:

Studi di distribuzione eseguiti in ratti hanno indicato una lenta diffusione muscolare del complesso della neurotossina ¹²⁵I-botulinica di tipo A nel muscolo gastrocnemio dopo l'iniezione, seguita da un rapido metabolismo sistemico e eliminazione nell'urina. La quantità di materiale radiomarcato nel muscolo diminuiva con un'emivita di circa 10 ore. Nel sito d'inoculo la radioattività era legata a molecole proteiche di grandi dimensioni, mentre nel plasma essa era legata a molecole di dimensioni piccole, a suggerimento di un rapido metabolismo sistemico del substrato. Entro 24 ore dalla somministrazione, il 60% della radioattività veniva eliminata nelle urine. Probabilmente la tossina viene metabolizzata dalle proteasi e le componenti molecolari vengono riciclate mediante le normali vie metaboliche.

A causa della natura del prodotto, non sono stati eseguiti i classici studi sull'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'eliminazione del principio attivo.

Caratteristiche nei pazienti:

Si ritiene che dosi terapeutiche di BOTOX abbiano una scarsa distribuzione sistemica. Studi clinici eseguiti con tecniche elettromiografiche a fibra singola hanno dimostrato l'aumento di attività elettrofisiologica neuromuscolare in muscoli distanti dal sito d'iniezione, non accompagnato da alcun segno o sintomo clinico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi sulla riproduzione

Sottoponendo topi, ratti e coniglie gravide a iniezioni intramuscolari di BOTOX nel periodo dell'organogenesi, il Livello di Nessun Effetto Avverso Osservabile (NOAEL) sullo sviluppo era di 4, di 1 e di 0,125 Unità/Kg, rispettivamente. Dosi più alte erano associate con la riduzione del peso corporeo fetale e/o ritardata ossificazione e nei conigli venivano osservati aborti.

Fertilità e riproduzione

Sottoponendo ratti maschio e femmina a iniezioni intramuscolari di BOTOX, il NOEL riproduttivo era di 4 e di 8 Unità/Kg, rispettivamente. Dosi più alte erano associate con riduzioni di fertilità dose-dipendente. Verificata l'avvenuta fecondazione, non ci sono stati effetti avversi sul numero o sulla vitalità degli embrioni generati o concepiti da ratti maschi e femmine trattati.

Altri studi

Oltre agli studi di tossicologia per la riproduzione, sono stati eseguiti i seguenti studi pre-clinici di sicurezza per BOTOX: tossicità acuta, tossicità dopo somministrazione ripetuta, tolleranza locale, mutagenicità, antigenicità, compatibilità col sangue umano. Tali studi non hanno evidenziato rischi particolari per la specie umana ai livelli di dosi clinicamente rilevanti. La dose massima raccomandata negli umani relativa ad una sessione di trattamento è 300 Unità (corrispondente a 6 Unità/Kg in una persona di 50 Kg). La DL₅₀ intramuscolare pubblicata, nelle scimmie giovani è 39 Unità/Kg.

Nessuna tossicità sistemica è stata osservata a seguito di una singola iniezione intradetrusoriale di <50 Unità/kg di BOTOX nei ratti. Per simulare un'iniezione involontaria, una singola dose di BOTOX (~7 Unità/kg) è stata somministrata nell'uretra prostatica e nel retto prossimale, nella vescicola seminale e nella parete vescicale urinaria o nell'utero di scimmie (~3 Unità/kg) senza effetti avversi. In uno studio di 9 mesi con dosi ripetute iniettate nel muscolo detrusore (4 iniezioni), è stata osservata ptosi con 24 Unità/kg e mortalità a dosi ≥ 24 Unità/kg. Degenerazione/rigenerazione delle fibre muscolari è stata osservata nei muscoli scheletrici di animali a cui era stata somministrata una dose di almeno 24 Unità/kg. Queste alterazioni miopatiche sono state considerate effetti secondari dell'esposizione sistemica. Inoltre la degenerazione delle fibre muscolari è stata osservata in un animale sottoposto a un dosaggio di 12 Unità/kg. La lesione in questo animale era di gravità minima ed è stata considerata non associata ad alcuna manifestazione clinica. Non è stato possibile determinare con certezza se fosse correlata al trattamento con BOTOX. La dose di 12 Unità/kg corrisponde a un'esposizione al BOTOX 3 volte maggiore rispetto alla dose clinica raccomandata di 200 Unità per incontinenza urinaria dovuta a iperattività neurogena del muscolo detrusore (in una persona di 50 kg).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina umana
Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Studi di potenza hanno dimostrato che il prodotto può essere conservato per un massimo di 5 giorni a 2-8 ° C dopo la ricostituzione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8 ° C, a meno che la ricostituzione/diluizione (ecc.) abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C), o in congelatore (da -5°C a -20°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore di Tipo I, capacità nominale di 10 ml, dotato di un tappino in gomma di clorobutile e sigillo di alluminio a prova di manomissione.

Le confezioni possono essere da 1, 2, 3, 6 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

È buona pratica effettuare la ricostituzione del flaconcino e la preparazione della siringa sopra della carta assorbente plastificata, in modo da raccogliere eventuale prodotto versato.

BOTOX deve essere ricostituito solo con soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile). La quantità appropriata di diluente deve essere prelevata con una siringa. Vedere paragrafo 4.2 per le istruzioni di diluizione.

Se durante lo stesso trattamento vengono utilizzate confezioni con dosaggi differenti di BOTOX, prestare particolare attenzione ad utilizzare la giusta quantità di diluente per ricostituire lo specifico numero di unità per 0,1 ml. La quantità di diluente varia tra BOTOX 50 Unità Allergan, BOTOX 100 Unità Allergan e BOTOX 200 Unità Allergan. Ogni siringa deve essere opportunamente etichettata.

Poiché BOTOX viene denaturato da effervescenza o da agitazioni vigorose, il diluente deve essere iniettato lentamente dentro il flaconcino. Il flaconcino deve essere eliminato se la forza del suo vuoto non è tale da attirare il diluente dentro il flaconcino stesso. Il BOTOX ricostituito deve essere una soluzione limpida incolore o di colore giallo chiaro, senza particelle. La soluzione ricostituita deve essere visualmente controllata prima dell'uso per la limpidezza e l'assenza di particelle. Una volta ricostituito nel flaconcino, BOTOX può essere conservato in frigorifero (2°-8°C) fino a 24 ore prima dell'uso. La data e l'ora della ricostituzione devono essere riportate nell'apposito spazio sull'etichetta. Se si diluisce ulteriormente BOTOX in una siringa per l'iniezione intradetrusoriale, è necessario utilizzarlo immediatamente. Questo prodotto è solo per uso singolo ed eventuale soluzione residua non utilizzata deve essere scartata.

Per sicurezza, i flaconcini non utilizzati devono essere ricostituiti con una modesta quantità di acqua e quindi passati in autoclave. Eventuali flaconcini utilizzati, siringhe, e materiale versato devono essere autoclavati, oppure eventuale BOTOX residuo deve essere reso inattivo con l'uso di una soluzione di ipoclorito di sodio (0,5%) per 5 minuti.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. N.° 034883013 “100 Unità Allergan polvere per soluzione iniettabile” 1 flaconcino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 4 Agosto 2000
Rinnovo: 6 Luglio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BOTOX
200 Unità Allergan
Polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tossina botulinica* di tipo A, 200 Unità Allergan per flaconcino.
* di *Clostridium botulinum*
Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.
Polvere bianca.
Il prodotto BOTOX appare come un sottile deposito bianco che può essere difficile da vedere sulla base del flaconcino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BOTOX è indicato per il trattamento di:

Patologie neurologiche:

- **Spasticità focale** associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in **pazienti pediatrici** deambulanti con **paralisi cerebrale**, di due anni di età o superiore.
- **Spasticità focale** del polso e della mano in **pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale**.
- **Spasticità focale** della caviglia in **pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale** (vedere paragrafo 4.4).
- **Blefarospasmo, spasmo emifacciale** e distonie focali associate.
- **Distonia cervicale** (torcicollo spasmodico).
- Sollievo sintomatico in pazienti adulti che soddisfano i criteri diagnostici per **emicrania cronica** (cefalee di durata ≥ 15 giorni al mese di cui almeno 8 giorni con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della vescica:

- **Vescica iperattiva idiopatica** con sintomi di incontinenza urinaria, urgenza e frequenza in pazienti adulti che non abbiano una risposta adeguata o siano intolleranti ai farmaci anticolinergici.

- Incontinenza urinaria in pazienti adulti affetti da **iperattività neurogena del muscolo detrusore** della vescica causata da lesione stabilizzata del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori o a sclerosi multipla.

Patologie della cute e degli annessi cutanei:

- **Iperidrosi** primaria persistente e severa **delle ascelle** che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro. Le dosi consigliate in Unità Allergan differiscono da quelle di altri preparati di tossina botulinica.

La diagnosi dell'emicrania cronica e la somministrazione del BOTOX devono essere eseguite esclusivamente sotto la supervisione di neurologi esperti nel trattamento dell'emicrania cronica.

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun specifico aggiustamento della dose per l'uso negli anziani. La dose iniziale deve essere la più bassa dose raccomandata per la specifica indicazione. Per iniezioni ripetute si raccomanda di somministrare la dose efficace più bassa con l'intervallo più lungo clinicamente appropriato tra un trattamento e l'altro. Prestare particolare attenzione in caso di pazienti anziani con una significativa anamnesi e trattati in concomitanza con altri farmaci. Vedere i paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 per ulteriori informazioni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BOTOX in indicazioni diverse rispetto a quelle descritte per la popolazione pediatrica nel paragrafo 4.1 non sono state stabilite. Nessuna raccomandazione sulla posologia può essere fatta per indicazioni diverse dalla spasticità focale associata a paralisi cerebrale infantile. I dati attualmente disponibili per indicazione terapeutica sono descritti nei paragrafi 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1, come mostrato nella tabella seguente.

• Blefarospasmo/Spasmo emifacciale	12 anni (vedere paragrafo 4.4 e 4.8)
• Distonia cervicale	12 anni (vedere paragrafo 4.4 e 4.8)
• Spasticità focale associata a paralisi cerebrale infantile	2 anni (vedere paragrafo 4.2, 4.4 e 4.8)
• Iperidrosi primaria delle ascelle	12 anni (limitata esperienza in adolescenti tra i 12 e i 17 anni di età, vedere paragrafo 4.4, 4.8 e 5.1)

Le seguenti informazioni sono importanti:

Se durante lo stesso trattamento vengono utilizzate confezioni con dosaggi differenti di BOTOX, si deve prestare particolare attenzione ad utilizzare la giusta quantità di diluente per ricostituire lo specifico numero di unità per 0,1 ml. La quantità di diluente varia tra BOTOX 50 Unità Allergan, BOTOX 100 Unità Allergan e BOTOX 200 Unità Allergan. Ogni siringa deve essere appropriatamente etichettata.

BOTOX deve essere ricostituito solo con soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile). La giusta quantità di diluente deve essere prelevata con una siringa (vedere la tavola di diluizione che segue).

Questo prodotto è solo per uso singolo ed eventuale soluzione residua non utilizzata deve essere eliminata.

Per le istruzioni relative all'impiego, manipolazione e smaltimento dei flaconcini, vedere il paragrafo 6.6.

Tabella di diluizione per le confezioni di BOTOX 50, 100 e 200 Unità Allergan per tutte le indicazioni ad eccezione dei disordini della vescica:

	Flaconcino da 50 Unità	Flaconcino da 100 Unità	Flaconcino da 200 Unità
Dose risultante (Unità per 0,1 ml)	Quantità di diluente aggiunto ad un flaconcino da 50 Unità (soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile))	Quantità di diluente aggiunto ad un flaconcino da 100 Unità (soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile))	Quantità di diluente aggiunto ad un flaconcino da 200 Unità (soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile))
20 Unità	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 Unità	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 Unità	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 Unità	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 Unità	4 ml	8 ml	N/A

Vescica iperattiva:

Si raccomanda di usare 1 flaconcino da 100 Unità o 2 flaconcini da 50 Unità per una più facile ricostituzione.

Istruzioni di diluizione utilizzando due flaconcini da 50 Unità:

- Ricostituire due flaconcini di BOTOX 50 Unità ciascuno con 5 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare i flaconcini delicatamente.
- Prelevare 5 ml da ciascun flaconcino utilizzando una singola siringa da 10 ml.

Si otterrà una siringa da 10 ml contenente un totale di 100 Unità di BOTOX ricostituito. Utilizzare immediatamente dopo la ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non utilizzata.

Istruzioni di diluizione utilizzando un flaconcino da 100 Unità:

- Ricostituire un flaconcino da 100 Unità di BOTOX con 10 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare delicatamente.
- Prelevare 10 ml dal flaconcino utilizzando una siringa da 10 ml.

Si otterrà una siringa da 10 ml contenente un totale di 100 Unità di BOTOX ricostituito. Utilizzare immediatamente dopo la ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non utilizzata.

Istruzioni di diluizione utilizzando un flacone da 200 Unità:

- **Ricostituire un flaconcino da 200 Unità di BOTOX con 8 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare delicatamente.**
- **Prelevare 4 ml dal flaconcino in una siringa da 10 ml.**
- **Completare la ricostituzione aggiungendo 6 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) nella siringa da 10 ml e miscelare delicatamente.**

Si otterrà una siringa da 10 ml contenente un totale di 100 Unità di BOTOX ricostituito. Utilizzare immediatamente il prodotto dopo ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non usata.

Questo prodotto è solo per uso singolo ed eventuale prodotto ricostituito non utilizzato deve essere smaltito.

Incontinenza urinaria dovuta ad iperattività neurogena del muscolo detrusore:

Si raccomanda di usare 1 flaconcino da 200 Unità o 2 flaconcini da 100 Unità per una più facile ricostituzione.

Istruzioni di diluizione utilizzando quattro flaconcini da 50 Unità:

- Ricostituire quattro flaconcini da 50 Unità di BOTOX ciascuno con 3 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare i flaconcini delicatamente.
- Prelevare 3 ml dal primo flaconcino e 1 ml dal secondo flaconcino utilizzando una siringa da 10 ml.
- Prelevare 3 ml dal terzo flaconcino e 1 ml dal quarto flaconcino utilizzando una seconda siringa da 10 ml.
- Prelevare i rimanenti 2 ml dal secondo e quarto flaconcino utilizzando una terza siringa da 10 ml.
- Completare la ricostituzione aggiungendo 6 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) in ciascuna delle tre siringhe da 10 ml e miscelare delicatamente.

Si otterranno tre siringhe da 10 ml contenenti un totale di 200 Unità di BOTOX ricostituito. Utilizzare immediatamente dopo la ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non utilizzata.

Istruzioni di diluizione utilizzando due flaconcini da 100 Unità:

- Ricostituire due flaconcini da 100 unità di BOTOX ciascuno con 6 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare i flaconcini delicatamente.
- Prelevare 4 ml da ciascun flaconcino utilizzando due diverse siringhe da 10 ml.
- Prelevare i restanti 2 ml da ciascun flaconcino utilizzando una terza siringa da 10 ml.
- Completare la ricostituzione aggiungendo 6 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) in ciascuna delle tre siringhe da 10 ml e miscelare delicatamente.

Si otterranno tre siringhe da 10 ml contenenti un totale di 200 Unità di BOTOX ricostituito.

Utilizzare immediatamente dopo la ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non utilizzata.

Istruzioni di diluizione utilizzando un flaconcino da 200 Unità:

- **Ricostituire un flaconcino da 200 Unità di BOTOX con 6 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) e miscelare il flaconcino delicatamente.**
- **Prelevare 2 ml dal flaconcino utilizzando tre diverse siringhe da 10 ml.**
- **Completare la ricostituzione aggiungendo 8 ml di soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile) in ciascuna delle siringhe da 10 ml e miscelare delicatamente.**

Si otterranno tre siringhe da 10 ml contenenti un totale di 200 Unità di BOTOX ricostituito.

Utilizzare immediatamente dopo la ricostituzione in siringa. Eliminare la soluzione fisiologica non utilizzata.

Metodo di somministrazione

Si faccia riferimento alla specifica raccomandazione per ogni indicazione descritta di seguito.

BOTOX deve essere somministrato solamente da medici appropriatamente qualificati e con esperienza nel trattamento e nell'uso delle attrezzature richieste.

Non sono stati stabiliti livelli ottimali di validità generale per tutte le indicazioni per il dosaggio e il numero di siti per l'iniezione in ciascun muscolo. In questi casi, devono essere stabiliti regimi individuali di trattamento da parte del medico. I livelli ottimali per il dosaggio devono essere determinati mediante titolazione ma non deve essere superata la dose massima raccomandata.

PATOLOGIE NEUROLOGICHE:

Spasticità focale associata a paralisi cerebrale infantile

Ago raccomandato: Ago sterile di 23-26 gauge /0,60 - 0,45 mm

Indicazioni per la somministrazione: Da somministrare come dose frazionata mediante singole iniezioni nelle sommità mediale e laterale del muscolo gastrocnemio interessato

Dose raccomandata: Emiplegia: La dose iniziale raccomandata è di 4 Unità/kg di peso corporeo nell'arto interessato.
Diplegia: La dose iniziale raccomandata è di 6 Unità/kg di peso corporeo suddivisa fra gli arti interessati.

Dose totale massima: 200 Unità.

Informazioni aggiuntive: Il miglioramento clinico generalmente si osserva entro le prime due settimane dopo l'iniezione. Devono essere somministrate ulteriori dosi quando l'effetto clinico della precedente iniezione diminuisce, ma non più frequentemente di una volta ogni tre mesi. È possibile adattare il regime di dosaggio in modo da ottenere un intervallo di almeno sei mesi fra cicli successivi di trattamento.

Spasticità focale dell'arto superiore associata ad ictus cerebrale

Ago raccomandato: Ago sterile di 25, 27 o 30 gauge. La lunghezza dell'ago deve essere determinata sulla base della posizione e della profondità del muscolo.

Indicazioni per la somministrazione: Per la localizzazione dei muscoli interessati può essere utile avvalersi delle tecniche di guida elettromiografica o della stimolazione nervosa. Siti multipli di iniezione possono consentire un contatto più uniforme del BOTOX con le aree di innervazione del muscolo e sono utili in modo particolare nel caso di muscoli più grandi.

Dose raccomandata: La corretta posologia ed il numero di siti di iniezione devono essere adattati alle necessità individuali in base alla dimensione, al numero ed alla localizzazione dei muscoli coinvolti, alla gravità della spasticità, all'eventuale debolezza locale del muscolo ed alla risposta del paziente ad un precedente trattamento.

Di seguito sono riportate le dosi somministrate in studi clinici controllati:

	Posologia Totale;
--	--------------------------

Muscolo	Numero dei Siti di Iniezione
Flessore profondo delle dita	15 - 50 Unità; 1-2 siti
Flessore superficiale delle dita	15 - 50 Unità; 1-2 siti
Flessore radiale del carpo	15 - 60 Unità; 1-2 siti
Flessore ulnare del carpo	10 - 50 Unità; 1-2 siti
Adduttore del pollice	20 Unità; 1-2 siti
Flessore lungo del pollice	20 Unità; 1-2 siti

Dose totale massima:

In studi clinici controllati e non controllati in aperto, dosi tra 200 e 240 Unità suddivise tra muscoli selezionati sono state utilizzate ad un certo ciclo di trattamento. Il ritrattamento non deve essere effettuato prima delle 12 settimane.

Informazioni aggiuntive:

In studi clinici controllati, i pazienti venivano seguiti per 12 settimane dopo un singolo trattamento. Miglioramenti del tono muscolare si osservavano entro 2 settimane e l'effetto maggiore era generalmente rilevato entro 4-6 settimane. In uno studio aperto non controllato di proseguo, la maggior parte dei pazienti erano ritrattati dopo un intervallo di 12-16 settimane, quando l'effetto sul tono muscolare stava diminuendo. Questi pazienti ricevevano fino a 4 inoculi con una dose massima cumulativa di 960 Unità nelle 54 settimane. Se il medico lo ritiene appropriato, possono essere somministrate dosi ripetute, quando l'effetto del precedente inoculo va diminuendo. Il grado ed il tipo di spasticità muscolare presente al momento del reinoculo può rendere necessario un aggiustamento posologico del BOTOX ed una variazione dei muscoli da trattare. Deve essere utilizzata la più bassa dose efficace.

Spasticità focale dell'arto inferiore associata ad ictus cerebrale

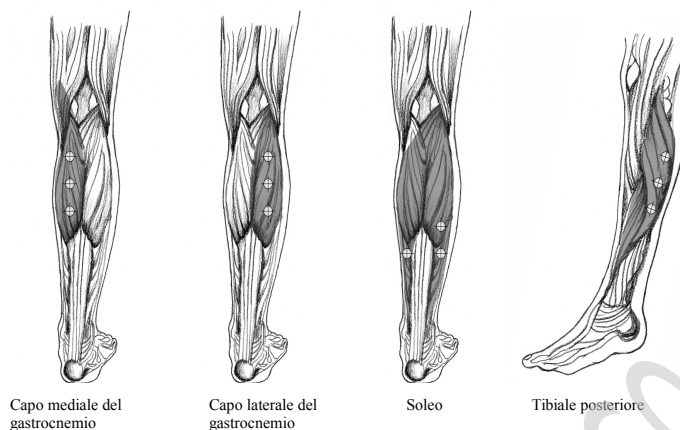
Ago raccomandato:

Ago sterile di 25, 27 o 30 gauge. La lunghezza dell'ago deve essere determinata sulla base della posizione e della profondità del muscolo.

Indicazioni per la somministrazione:

Per la localizzazione dei muscoli interessati può essere utile avvalersi delle tecniche di guida elettromiografica o della stimolazione nervosa. Siti multipli di iniezione possono consentire un contatto più uniforme del BOTOX con le aree di innervazione del muscolo e sono utili in modo particolare nel caso di muscoli più grandi.

La seguente immagine indica i siti di iniezione per il trattamento della spasticità dell'arto inferiore negli adulti:



Dose raccomandata:

La dose raccomandata negli adulti per il trattamento della spasticità dell'arto inferiore che colpisce la caviglia è 300 Unità distribuite su tre muscoli.

Dosaggio di BOTOX per muscolo negli adulti con spasticità dell'arto inferiore:

Muscoli	Dose raccomandata Dose totale; numero di siti
Gastrocnemio Capo mediale Capo laterale	75 Unità; 3 siti 75 Unità; 3 siti
Soleo	75 Unità; 3 siti
Tibiale posteriore	75 Unità; 3 siti

Informazioni aggiuntive:

Se il medico lo ritiene appropriato, il paziente deve essere considerato per il ritrattamento quando l'effetto del precedente incolo è diminuito, ma generalmente non prima di 12 settimane dal precedente trattamento.

Blefarospasmo/spasmo emifacciale

Ago raccomandato:

Ago sterile di misura 27-30 gauge/0,40-0,30 mm.

Indicazioni per la somministrazione: Non è necessaria guida elettromiografica.

Dose raccomandata:

La dose iniziale raccomandata è compresa fra 1,25-2,5 Unità da iniettare nella regione mediale e laterale del muscolo orbicolare della palpebra superiore e nella regione laterale del muscolo orbicolare della palpebra inferiore. Possono essere iniettati ulteriori siti nell'area del sopracciglio, della regione laterale del muscolo orbicolare e nella parte superiore della faccia, se gli spasmi in queste zone interferiscono sulla vista.

Dose massima totale:

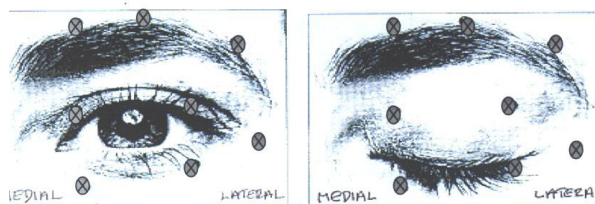
La dose iniziale non deve superare le 25 Unità per occhio. Nel trattamento del blefarospasmo la dose totale non deve superare le 100 Unità ogni 12 settimane.

Informazioni aggiuntive:

Evitare di effettuare iniezioni in prossimità del muscolo elevatore della palpebra superiore può ridurre la possibilità di indurre la complicanza ptosi. Evitare di effettuare iniezioni

nella parte mediale della palpebra inferiore, diminuendo quindi la diffusione nel muscolo obliquo inferiore, può ridurre la complicità diplopia.

Le seguenti figure indicano i possibili siti di inoculo:



In generale, l'effetto iniziale delle iniezioni si osserva entro tre giorni e raggiunge il massimo dopo 1-2 settimane dal trattamento. Ciascun trattamento dura circa tre mesi, dopodiché la procedura può essere ripetuta secondo le necessità. Nelle sedute successive, la dose può essere aumentata fino al doppio se la risposta al trattamento iniziale è considerata insufficiente. Tuttavia, sembrano esserci pochi benefici elevando la dose oltre le 5 Unità per sito. Normalmente non si ottiene ulteriore beneficio trattando più frequentemente di una volta ogni tre mesi.

I pazienti con spasmo emifacciale o disturbi del VII nervo devono essere trattati come quelli con blefarospasmo monolaterale, iniettando secondo necessità gli altri muscoli facciali interessati (es. zigomatico maggiore, orbicolare della bocca).

Distonia cervicale

Ago raccomandato: Ago di dimensioni adeguate (generalmente di 25 – 30 gauge / 0,50 - 0,30 mm).

Indicazioni per la somministrazione: In studi clinici il trattamento della distonia cervicale è consistito tipicamente in un'iniezione di BOTOX nel(i) muscolo(i) sternocleidomastoideo, elevatore della scapola, scaleno, splenio della testa, semispinale, lunghissimo e/o trapezio. Questo elenco non è esaustivo poiché tutti i muscoli responsabili del controllo della posizione della testa possono essere coinvolti e necessitare pertanto di trattamento.

La massa ed il grado di ipertrofia o atrofia del muscolo sono fattori che devono essere tenuti in considerazione quando si sceglie la dose appropriata. I modelli di attivazione del muscolo possono cambiare spontaneamente nella distonia cervicale senza un cambiamento nella manifestazione clinica della distonia.

Nel caso di difficoltà ad isolare i singoli muscoli, le iniezioni devono essere effettuate con guida elettromiografica.

Dose raccomandata: Non devono essere iniettate più di 200 Unità complessive nel primo ciclo di terapia, apportando opportuni aggiustamenti al dosaggio nei cicli successivi sulla base della risposta iniziale.

Nei primi studi clinici controllati per determinare la sicurezza e l'efficacia del prodotto per il trattamento della distonia cervicale, le dosi di BOTOX ricostituito sono state comprese fra 140 e 280 Unità. In studi più recenti le dosi somministrate sono state comprese fra 95 e 360 Unità (in media circa 240 Unità). Come per qualsiasi altro farmaco, il dosaggio iniziale in un paziente mai trattato deve consistere nella minima dose efficace. Non devono essere somministrate più di 50 Unità per ciascun sito. Non devono essere iniettate più di 100 Unità nel muscolo sternocleidomastoideo. Per ridurre al minimo l'incidenza di disfagia, lo sternocleidomastoideo non deve essere iniettato bilateralmente.

Dose massima totale:

Non deve essere superata la dose totale di 300 Unità per singola seduta. Il numero ottimale di siti d'iniezione dipende dalla dimensione del muscolo. Intervalli nel trattamento di durata inferiore a 10 settimane sono sconsigliati.

Informazioni aggiuntive:

Il miglioramento clinico si osserva generalmente entro le prime due settimane dopo l'iniezione. Il massimo beneficio clinico si verifica generalmente circa sei settimane dopo l'iniezione. La durata dell'effetto benefico negli studi clinici ha manifestato una sostanziale variabilità (da 2 a 33 settimane) con una durata tipica di circa 12 settimane.

Emicrania cronica

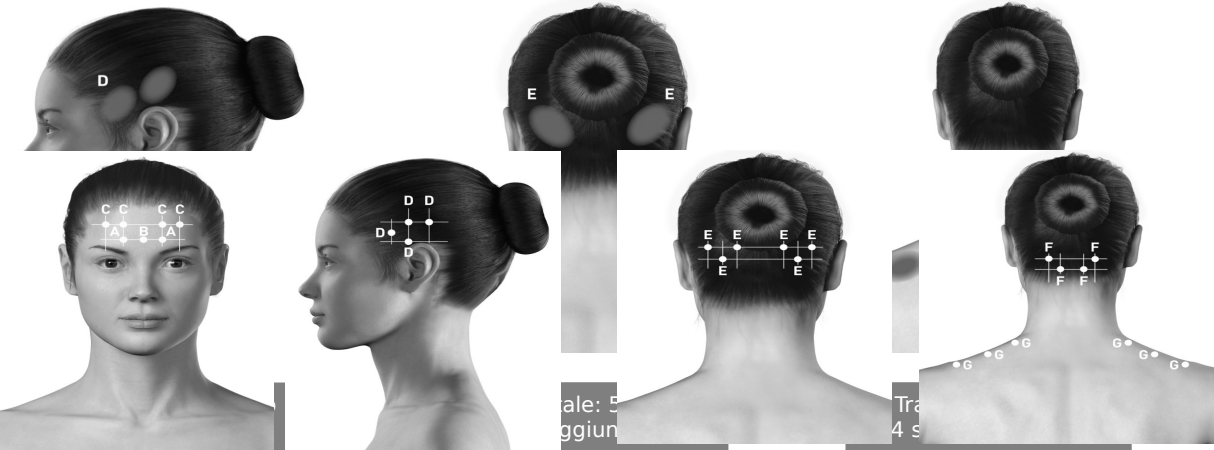
Ago raccomandato:

Ago sterile da 30 gauge da 0,5 inch

Indicazioni per la somministrazione:

Le iniezioni devono essere suddivise tra 7 aree specifiche dei muscoli della testa e del collo, come indicato nella tabella seguente. È possibile che sia necessario utilizzare un ago da 1 inch nella regione cervicale per pazienti che presentano muscoli cervicali estremamente spessi. Ad eccezione del muscolo procerico, nel quale è necessario eseguire l'iniezione in un solo sito (linea mediana), in tutti gli altri muscoli è necessario eseguire iniezioni bilateralmente, con metà delle iniezioni somministrate sul lato sinistro e metà sul lato destro della testa e del collo. Nel caso di sedi o sedi dolorose predominanti, è possibile somministrare ulteriori iniezioni su uno o entrambi i lati in massimo 3 gruppi muscolari specifici (occipitale, temporale e trapezio), fino alla dose massima per muscolo come indicato nella tabella seguente.

Nei diagrammi seguenti sono indicati i siti di iniezione:



A. Corrugatore: 5 U per lato

B. Procerico: 5 U (1 sito)

C. Frontale: 10 U per lato

D. Temporale: 20 U per lato

E. Occipitale: 15 U per lato

F. Cervicale paraspinale: 20 U per lato

G. Trapezio: 15 U per lato

Nei seguenti diagrammi sono indicati i gruppi di muscoli raccomandati per le iniezioni supplementari opzionali:

Dose raccomandata:

Da 155 a 195 Unità somministrate per via intramuscolare con iniezioni da 0,1 ml (5 Unità) da eseguire in 31 siti, estendibili a 39.

Dosaggio del BOTOX per muscolo per l'emicrania cronica:

Area della testa/del collo	Dose raccomandata
Muscolo corrugatore ^b	10 Unità (2 siti)
Muscolo procerico	5 Unità (1 sito)
Muscolo frontale ^b	20 Unità (4 siti)
Muscolo temporale ^b	40 Unità (8 siti) fino a 50 Unità (fino a 10 siti)
Muscolo occipitale ^b	30 Unità (6 siti) fino a 40 Unità (fino a 8 siti)
Gruppo di muscoli paraspinali cervicali ^b	20 Unità (4 siti)
Muscolo trapezio ^b	30 Unità (6 siti) fino a 50 Unità (fino a 10 siti)

Intervallo dose totale:	Da 155 a 195 Unità Da 31 a 39 siti
--------------------------------	---

^a 1 sito di iniezione IM = 0,1 ml = 5 Unità di BOTOX

^b Dose distribuita bilateralmente

Informazioni aggiuntive:

Il programma di ritrattamento raccomandato è ogni 12 settimane.

PATOLOGIE DELLA VESCICA:

Al momento di sottoporsi al trattamento i pazienti non devono presentare alcuna infezione delle vie urinarie.

È necessario somministrare antibiotici a scopo di profilassi 1-3 giorni prima del trattamento, il giorno del trattamento e 1-3 giorni dopo il trattamento.

Si raccomanda che i pazienti sospendano la terapia antiaggregante almeno 3 giorni prima della procedura di iniezione. I pazienti in terapia anticoagulante devono essere opportunamente gestiti per ridurre il rischio di emorragie.

Per la gestione dell'incontinenza urinaria, BOTOX deve essere somministrato da medici con esperienza nella valutazione e nel trattamento delle disfunzioni della vescica (ad es. urologi e uroginecologi).

Vescica iperattiva

Ago raccomandato:

Deve essere utilizzato un cistoscopio rigido o flessibile. Per rimuovere eventuale aria presente, l'ago per le iniezioni deve essere riempito con circa 1 ml di BOTOX ricostituito (a seconda della lunghezza dell'ago) prima di iniziare le iniezioni.

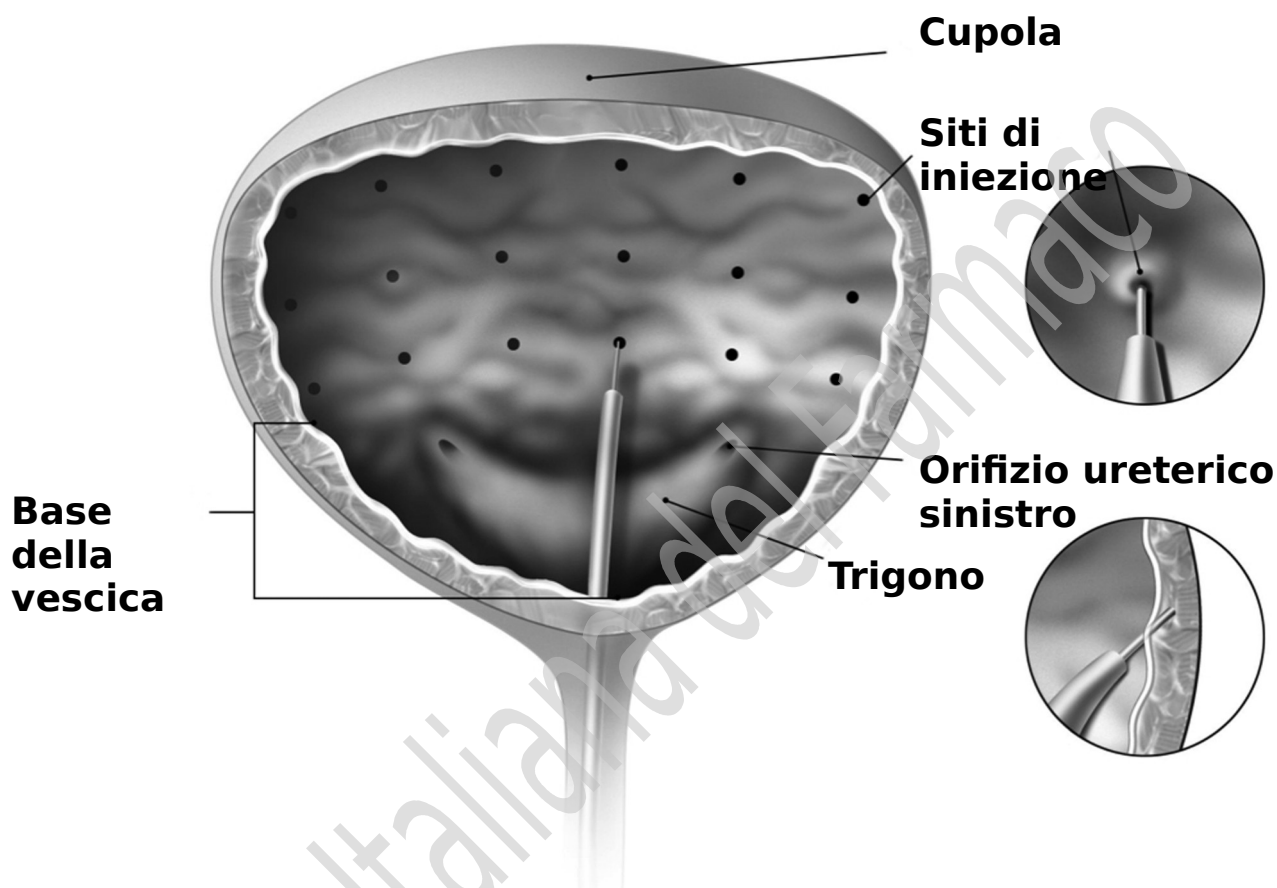
Indicazioni per la somministrazione:

Prima dell'iniezione è possibile eseguire un'instillazione intravesicale di anestetico locale diluito (con o senza sedazione), secondo la prassi locale della struttura sanitaria operante. Se si esegue un'instillazione locale di anestetico, la vescica deve essere svuotata e lavata con soluzione fisiologica sterile prima dei successivi passaggi della procedura di iniezione.

Il BOTOX ricostituito (100 Unità/10 ml) viene iniettato nel muscolo detrusore tramite un cistoscopio rigido o flessibile, evitando il trigono e la base. Instillare nella vescica sufficiente soluzione fisiologica al fine di ottenere un'adeguata visualizzazione per le iniezioni, ma evitando un'eccessiva distensione.

Inserire l'ago nel muscolo detrusore per circa 2 mm ed eseguire 20 iniezioni da 0,5 ml ciascuna (volume totale 10 ml) distanti tra loro circa 1 cm (vedere figura sotto). Per l'iniezione finale, iniettare circa 1 ml di soluzione fisiologica normale sterile in modo da somministrare la dose completa. Una volta eseguite le iniezioni, la soluzione fisiologica utilizzata per la

visualizzazione della parete vescicale non deve essere drenata così che il paziente possa dimostrare la propria capacità di svuotamento prima di lasciare la clinica. Tenere in osservazione il paziente per almeno 30 minuti dopo le iniezioni e finché non vi sia stato uno svuotamento spontaneo.



Dose raccomandata:

La dose raccomandata è 100 Unità di BOTOX, ovvero iniezioni da 0,5 ml (5 Unità) in 20 siti del muscolo detrusore.

Informazioni aggiuntive:

Il miglioramento clinico può avvenire entro 2 settimane. Valutare la possibilità di sottoporre i pazienti a un nuovo ciclo di trattamento in caso di riduzione dell'effetto clinico del trattamento precedente (la durata mediana negli studi clinici di Fase III è stata di 166 giorni [~24 settimane] in base alla necessità di ri-trattamento del paziente), ma non prima che siano trascorsi 3 mesi dalle precedenti iniezioni nella vescica.

Incontinenza urinaria dovuta a iperattività neurogena del detrusore della vescica

Ago raccomandato:

Deve essere utilizzato un cistoscopio rigido o flessibile. Per rimuovere eventuale aria presente, l'ago per le iniezioni deve essere riempito con circa 1 ml di

soluzione (a seconda della lunghezza dell'ago) prima di iniziare le iniezioni.

Indicazioni per la somministrazione:

Prima dell'iniezione è possibile eseguire un'instillazione intravesicale di anestetico diluito (con o senza sedazione) o procedere ad un'anestesia generale, secondo la prassi locale della struttura sanitaria operante. Se si esegue un'instillazione locale di anestetico, la vescica deve essere svuotata e lavata con soluzione fisiologica sterile prima dei successivi passaggi della procedura di iniezione.

Il BOTOX ricostituito (200 Unità/30 ml) viene iniettato nel muscolo detrusore tramite un cistoscopio rigido o flessibile, evitando il trigono e la base. Instillare nella vescica sufficiente soluzione fisiologica al fine di ottenere un'adeguata visualizzazione per le iniezioni, ma evitando un'eccessiva distensione.

Inserire l'ago nel muscolo detrusore per circa 2 mm ed eseguire 30 iniezioni da 1 ml ciascuna (volume totale 30 ml) distanti tra loro circa 1 cm (vedere la figura sopra). Per l'iniezione finale, iniettare circa 1 ml di soluzione fisiologica normale sterile in modo da somministrare la dose completa. Una volta eseguite le iniezioni, procedere al drenaggio della soluzione fisiologica utilizzata per la visualizzazione della parete vescicale. Tenere in osservazione il paziente per almeno 30 minuti dopo le iniezioni.

Dose raccomandata:

La dose raccomandata è 200 Unità di BOTOX, ovvero iniezioni da 1 ml (~6,7 unità) in 30 siti del muscolo detrusore.

Informazioni aggiuntive:

Generalmente si osserva un miglioramento clinico entro 2 settimane. Valutare la possibilità di sottoporre i pazienti a un nuovo ciclo di trattamento in caso di riduzione dell'effetto clinico del trattamento precedente (la durata mediana negli studi clinici di Fase III è stata di 256-295 giorni (~36-42 settimane) per 200 Unità di BOTOX) in base alle necessità di ritrattamento del paziente, ma non prima che siano trascorsi 3 mesi dalle precedenti iniezioni nella vescica.

PATOLOGIE DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI

Iperidrosi primaria delle ascelle

Ago raccomandato:

Ago sterile da 30 gauge

Indicazioni per la somministrazione:

L'area iperidrotica può essere definita utilizzando tecniche standard di colorazione, come ad esempio il test di Minor amido-iodato.

Dose raccomandata:	50 Unità di BOTOX vengono inoculate per via intradermica, distribuite equamente in siti multipli approssimativamente 1-2 cm l'uno dall'altro, nell'area iperidrotica di ciascuna ascella.
Dose massima totale:	Dosi superiori alle 50 Unità per ascella non possono essere consigliate. Gli inoculi non devono essere ripetuti più spesso di ogni 16 settimane (vedere paragrafo 5.1)
Informazioni aggiuntive:	Il miglioramento clinico generalmente si verifica entro la prima settimana dall'inoculo. BOTOX può essere reinoculato quando l'effetto clinico del precedente inoculo diminuisce e quando il medico curante lo ritiene necessario.

PER TUTTE LE INDICAZIONI:

Nel caso di fallimento del trattamento dopo il primo ciclo di terapia, ad esempio di assenza, dopo un mese dall'iniezione, di un significativo miglioramento clinico rispetto al basale, è necessario svolgere le seguenti azioni:

- Verifica clinica, che può comprendere un esame elettromiografico in contesto specialistico, dell'azione della tossina sul(i) muscolo(i) iniettato(i);
- Analisi delle cause del fallimento, ad es. una cattiva scelta dei muscoli da iniettare, una dose insufficiente, una tecnica d'iniezione errata, la comparsa di una contrattura fissa, muscoli antagonisti troppo deboli, la formazione di anticorpi neutralizzanti la tossina;
- Rivalutazione dell'appropriatezza del trattamento con tossina botulinica di tipo A;
- In assenza di effetti indesiderati secondari al primo ciclo di trattamento, istituire un secondo ciclo di trattamento nel modo seguente: i) aggiustare la dose, tenendo in considerazione l'analisi del precedente fallimento della terapia; ii) fare uso di tecnica EMG; e iii) osservare un intervallo di tre mesi fra i due cicli successivi di terapia.

Nel caso di fallimento della terapia o della diminuzione dell'effetto dopo la ripetizione delle iniezioni, devono essere impiegati metodi di terapia alternativi.

4.3 Controindicazioni

BOTOX è controindicato:

- in soggetti con ipersensibilità accertata alla tossina botulinica di tipo A, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- in presenza di infezione ai proposti siti d'inoculo.

BOTOX per il trattamento delle patologie vescicali è inoltre controindicato:

- in pazienti che presentano una infezione delle vie urinarie al momento del trattamento;
- in pazienti con ritenzione urinaria acuta al momento del trattamento, non sottoposti abitualmente a cateterizzazione;
- in pazienti che non vogliono e/o non sono in grado di iniziare una cateterizzazione post-trattamento, se necessaria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non devono essere superate le dosi e le frequenze raccomandate per le somministrazioni di BOTOX a causa del rischio potenziale di sovradosaggio, esagerata debolezza muscolare, diffusione distante della

tossina e formazione di anticorpi neutralizzanti. Il dosaggio iniziale, nel trattamento di pazienti naïve, deve iniziare con la più bassa dose raccomandata per la specifica indicazione.

Questo prodotto contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente “senza sodio”.

I medici e i pazienti devono essere informati degli eventi avversi che possono verificarsi, nonostante precedenti iniezioni siano state ben tollerate. Prestare particolare attenzione in ogni trattamento.

Sono state riportate reazioni avverse dovute alla diffusione della tossina a distanza dal punto di somministrazione (vedere paragrafo 4.8), che hanno causato a volte decesso, talvolta associate a disfagia, polmonite e/o ad una astenia significativa. I sintomi sono correlati al meccanismo di azione della tossina botulinica e sono stati riportati da ore a settimane dopo l'iniezione. Il rischio di sintomi è probabilmente maggiore in pazienti con condizioni di base o comorbidità che possono predisporli a questi sintomi, inclusi i bambini e gli adulti trattati per spasticità, e che sono stati trattati con alte dosi.

Pazienti trattati con dosi terapeutiche possono anche manifestare esagerata debolezza muscolare.

Occorre prendere in considerazione le implicazioni del rischio/beneficio per il singolo paziente prima di iniziare il trattamento con BOTOX.

La disfagia è stata riportata anche dopo inoculo effettuato in siti diversi rispetto ai muscoli cervicali (vedere paragrafo 4.4 ‘distonia cervicale’).

BOTOX deve essere utilizzato con particolare prudenza e sotto attenta supervisione in pazienti che presentano evidenza clinica o subclinica di difetto della trasmissione neuromuscolare, ad esempio, miastenia grave o sindrome di Lambert-Eaton, in pazienti con malattie del motoneurone periferico (ad esempio sclerosi laterale amiotrofica o neuropatia motoria) e in pazienti con disordini neurologici di base. Tali pazienti possono presentare una aumentata sensibilità ad agenti, come BOTOX, anche a dosi terapeutiche, che può determinare eccessiva debolezza muscolare ed un aumentato rischio di reazioni sistemiche clinicamente significative inclusa disfagia grave e compromissione respiratoria.

Il prodotto a base di tossina botulinica deve essere utilizzato in questi pazienti sotto la supervisione dello specialista e deve essere utilizzato solo se il beneficio del trattamento è considerato superiore al rischio. Pazienti con una storia di disfagia e polmonite da aspirazione devono essere trattati con estrema cautela.

I pazienti o coloro che li assistono devono essere avvisati di richiedere immediato soccorso nel caso di comparsa di disturbi della deglutizione, della parola o della respirazione.

Come per ogni trattamento che può consentire a pazienti che in precedenza conducevano una vita sedentaria di riprendere le loro attività, è necessario avvertire il paziente sedentario di riprendere la propria attività in modo graduale.

Prima di somministrare BOTOX è necessario essere a conoscenza della relativa anatomia normale dell'area interessata e di qualsiasi situazione anatomica anormale dovuta a precedenti interventi chirurgici e devono essere evitati inoculi in strutture anatomiche vulnerabili.

È stato riportato pneumotorace associato alla procedura iniettiva dopo la somministrazione di BOTOX in prossimità del torace. Deve essere prestata attenzione quando si inietta in prossimità dei polmoni (in particolare nella zona apicale) o di altre aree anatomiche deboli.

Reazioni avverse gravi anche con esito fatale sono state riportate in pazienti che avevano ricevuto iniezioni fuori indicazione di BOTOX direttamente nelle ghiandole salivari, nella regione oro-linguale-faringea, nell'esofago e nello stomaco. Alcuni pazienti avevano una preesistente disfagia o significativa debilitazione.

Raramente sono state riportate reazioni gravi e/o immediate di ipersensibilità incluse anafilassi, malattie sieriche, orticaria, edema dei tessuti molli e dispnea. Alcune di queste reazioni sono state riportate a seguito dell'uso di BOTOX da solo o con altri prodotti che risultano causare simili reazioni. Se si verificano tali reazioni, evitare di trattare il paziente con una nuova iniezione di BOTOX ed iniziare immediatamente un'appropriata terapia medica, ad esempio con epinefrina. È stato riportato un caso di anafilassi riguardante un paziente deceduto dopo iniezione di BOTOX diluito in modo inappropriato con 5 ml di lidocaina 1%.

Come con ogni iniezione, si possono verificare danni procedura-relativi. Un'iniezione può determinare infezione localizzata, dolore, infiammazione, parestesie, ipoestesie, indolenzimento, tumefazione, eritema, e/o sanguinamento/ecchimosi. Il dolore relativo all'uso dell'ago e/o l'ansietà può determinare una risposta vasovagale, come sincope, ipotensione, ecc.

È necessario usare cautela quando si usa BOTOX in presenza di un'infiammazione in corrispondenza del(i) sito(i) prescelto(i) per l'iniezione o quando si osservi un'eccessiva debolezza o atrofia nel muscolo bersaglio. Deve essere adottata cautela anche quando si usa BOTOX per il trattamento di pazienti con malattie neuropatiche motorie periferiche (come ad esempio, sclerosi amiotrofica laterale o neuropatia motoria).

Sono stati riportati dopo somministrazione di BOTOX, anche casi di effetti avversi che interessavano l'apparato cardiovascolare, fra cui aritmie e infarto del miocardio, alcuni dei quali ad esito fatale. Alcuni di tali pazienti presentavano dei fattori di rischio, fra cui malattie cardiovascolari.

Sono stati riportati casi di crisi convulsive iniziali o ricorrenti, tipicamente in adulti e in pazienti pediatrici, predisposti a questi tipi di reazioni. Non è stata stabilita l'esatta relazione di questi eventi con l'iniezione di tossina botulinica. Nei bambini tali reazioni sono state riportate prevalentemente in soggetti affetti da paralisi cerebrale trattati per la spasticità.

La formazione di anticorpi neutralizzanti la tossina botulinica di tipo A può ridurre l'efficacia del trattamento con BOTOX a causa della inattivazione dell'attività biologica della tossina. I risultati di alcuni studi suggeriscono che l'uso di BOTOX ad intervalli più frequenti o a dosi più elevate può determinare una più elevata incidenza di formazione di anticorpi. Quando appropriato, il potenziale rischio di formazione di anticorpi può essere minimizzato mediante iniezione di dose efficace più bassa somministrata con l'intervallo più lungo, clinicamente appropriato, tra un trattamento e l'altro.

Fluttuazioni cliniche durante l'uso ripetuto di BOTOX (come con tutte le tossine botuliniche) possono essere dovute a differenti procedure di ricostituzione del flaconcino, ad intervalli di iniezione, ai muscoli iniettati ed a piccoli differenti valori di potenza dati dal test biologico utilizzato.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Uso Pediatrico

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di BOTOX in indicazioni diverse da quelle descritte nel paragrafo 4.1 per la popolazione pediatrica. Molto raramente sono state riportate segnalazioni post marketing relative ad una possibile distante diffusione a distanza della tossina in pazienti pediatrici con comorbidità, principalmente con paralisi cerebrale. In generale la dose utilizzata in questi casi era in eccesso rispetto a quella raccomandata (vedere paragrafo 4.8).

Sono state riportate rare segnalazioni spontanee di decesso a volte associate a polmonite da aspirazione in bambini con grave paralisi cerebrale dopo trattamento con tossina botulinica, inclusi casi di utilizzo fuori indicazioni (per esempio l'area del collo). Deve essere prestata estrema cautela quando si trattano pazienti pediatrici che presentano una significativa debolezza neurologica, disfagia o hanno avuto di recente una polmonite da aspirazione o una malattia polmonare. Il trattamento in

pazienti con un precario stato di salute di base deve essere effettuato solo se il potenziale beneficio per il paziente è considerato superiore rispetto ai rischi.

PATOLOGIE NEUROLOGICHE:

Spasticità focale associata alla paralisi cerebrale infantile e spasticità della caviglia, della mano e del polso in pazienti adulti post ictus

BOTOX è un trattamento per la spasticità focale studiato solamente in associazione con altri regimi di cura standard, e non è da intendersi quale sostituto per tali modalità di terapia. Non è probabile che BOTOX risulti efficace per migliorare l'arco di movimento in un'articolazione affetta da contrattura patologica persistente.

BOTOX non deve essere utilizzato nel trattamento post-ictus in pazienti adulti con spasticità focale della caviglia se non si ritiene che la riduzione del tono muscolare porti ad un miglioramento nella funzione (ad es. miglioramento della deambulazione) o nei sintomi (ad es. riduzione del dolore) o nel facilitare la cura. Inoltre, il miglioramento della funzione attiva può essere limitato se il trattamento con BOTOX inizia dopo più di 2 anni dall'ictus o nei pazienti con spasticità della caviglia di minore severità (Modified Ashworth Scale (MAS) <3).

È necessario porre attenzione in caso di trattamento di pazienti con spasticità post-ictus per i quali si ha un aumentato rischio di caduta.

BOTOX deve essere utilizzato con attenzione nel trattamento della spasticità focale della caviglia in pazienti anziani post-ictus con una significativa comorbidità e il trattamento deve essere iniziato solo se il beneficio è considerato superiore al rischio.

BOTOX deve essere utilizzato per il trattamento della spasticità post-ictus dell'arto inferiore solo in seguito alla valutazione da parte di un medico con esperienza nella gestione della riabilitazione di pazienti post-ictus.

Dopo la commercializzazione sono state riportate segnalazioni di decesso (a volte associate a polmonite da aspirazione) e di possibile diffusione a distanza di tossina in pazienti pediatrici con comorbidità, in prevalenza con paralisi cerebrale, dopo il trattamento con tossina botulinica. Vedere le avvertenze al paragrafo 4.4 "Uso pediatrico".

Blefarospasmo

La riduzione dell'ammiccamento causata dall'iniezione di tossina botulinica nel muscolo orbicolare può portare ad esposizione corneale, persistente difetto epiteliale, e ulcerazione corneale, specialmente in pazienti con disturbi del VII nervo cranico. È opportuno effettuare un esame accurato della sensibilità corneale in occhi precedentemente operati, evitare l'iniezione nell'area della palpebra inferiore per evitare ectropion, ed adottare un efficace trattamento preventivo di qualsiasi difetto epiteliale. Ciò può richiedere l'uso di colliri, unguenti, lenti a contatto terapeutiche morbide, o chiusura dell'occhio tramite bendaggio o altri mezzi.

Facilmente si può avere ecchimosi nei tessuti molli della palpebra. Questa può essere minimizzata comprimendo delicatamente il sito d'iniezione immediatamente dopo l'iniezione stessa.

A causa dell'attività anticolinergica della tossina botulinica, è necessario adottare particolare cautela nel trattamento di pazienti a rischio di glaucoma ad angolo chiuso, incluso pazienti con angolo anatomicamente stretto.

Distonia cervicale

I pazienti con distonia cervicale devono essere informati della possibilità di presentare disfagia che può essere di grado molto lieve, ma anche di grado severo. La disfagia può persistere fino a 2-3 settimane dopo l'iniezione, ma è stata descritta durare anche fino a 5 mesi dopo l'iniezione. Conseguentemente alla disfagia esiste la possibilità di aspirazione, dispnea e qualche volta la necessità

di ricorrere all'alimentazione mediante sonda. In casi rari è stata riportata disfagia seguita da polmonite da aspirazione e morte.

La limitazione della dose iniettata nel muscolo sternocleidomastoideo ad una dose inferiore a 100 Unità può ridurre la comparsa di disfagia. I pazienti con una massa muscolare del collo di dimensione minore o i pazienti che ricevono iniezioni bilaterali nel muscolo sternocleidomastoideo sono stati descritti come a maggiore rischio di disfagia. La disfagia è da attribuirsi alla diffusione della tossina nella muscolatura dell'esofago. Iniezioni nel muscolo elevatore della scapola possono essere associate ad un aumentato rischio di infezione respiratoria delle vie aeree superiori e disfagia.

La disfagia può contribuire a diminuire l'assunzione di cibo ed acqua determinando perdita di peso e disidratazione. Pazienti con disfagia subclinica possono presentare un aumentato rischio di disfagia grave dopo iniezione di BOTOX.

Emicrania cronica

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nella profilassi delle cefalee in pazienti affetti da emicrania episodica (cefalee per < 15 giorni al mese) o cefalea cronica di tipo tensivo. Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di BOTOX in pazienti con cefalea da abuso di farmaci (disturbo da cefalea secondaria).

PATOLOGIE DELLA VESCICA:

Il medico deve utilizzare la necessaria cautela durante l'esecuzione della cistoscopia.

Nei pazienti non sottoposti a cateterizzazione, deve essere valutato il volume residuo urinario post-minzionale entro 2 settimane dal trattamento e periodicamente secondo il parere del medico fino a 12 settimane. Avvertire i pazienti di rivolgersi al medico curante qualora manifestino difficoltà durante la minzione, poiché può rendersi necessaria una cateterizzazione.

Vescica iperattiva

Uomini con vescica iperattiva e segni o sintomi di ostruzione urinaria non devono essere trattati con BOTOX.

Incontinenza urinaria da iperattività detrusoriale neurogena

Può verificarsi disreflessia autonoma associata alla procedura. Può essere necessario effettuare un controllo immediato del paziente trattato.

DISFUNZIONI DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI:

Iperidrosi primaria delle ascelle

L'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente, oltre ad ulteriori accertamenti che possono essere ritenuti necessari, devono essere eseguiti allo scopo di escludere potenziali cause di iperidrosi secondaria (ad esempio ipertiroidismo, feocromocitoma). Questo eviterà trattamenti sintomatici dell'iperidrosi senza la diagnosi e/o il trattamento della patologia di base.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

In teoria, l'effetto della tossina botulinica può essere potenziato dagli antibiotici aminoglicosidici o dalla spectinomina, o da altri farmaci che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare (ad es. agenti bloccanti neuromuscolari).

Non è noto l'effetto della somministrazione contemporanea o entro alcuni mesi di differenti sierotipi di neurotossina botulinica. La somministrazione di un'altra tossina botulinica effettuata prima che si siano esauriti gli effetti di una precedente somministrazione di tossina botulinica può causare un peggioramento della debolezza neuromuscolare.

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non sono state riportate interazioni di importanza clinica.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di interazione nei bambini.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della tossina botulinica di tipo A nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti in animali hanno dimostrato tossicità per la riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. BOTOX non deve essere usato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi se non nei casi di evidente necessità.

Allattamento

Non esistono informazioni circa l'escrezione di BOTOX nel latte materno. È sconsigliato l'uso di BOTOX durante l'allattamento.

Fertilità

Non ci sono dati adeguati circa gli effetti sulla fertilità derivanti dall'uso della tossina botulinica di tipo A nelle donne fertili. Studi condotti in ratti di entrambi i sessi hanno mostrato riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque, BOTOX può causare astenia, debolezza muscolare, capogiri e disturbi visivi che possono influenzare la guida e l'utilizzo di macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

Generali

In studi clinici controllati, eventi avversi ritenuti dagli sperimentatori essere correlati al BOTOX sono stati riferiti nel 35% dei pazienti affetti da blefarospasmo, nel 28% dei pazienti affetti da distonia cervicale, nel 17% dei pazienti affetti da paralisi cerebrale infantile, nell'11% dei pazienti affetti da iperidrosi ascellare primaria, nel 16% dei pazienti affetti da spasticità focale degli arti superiori associata a ictus cerebrale e nel 15% dei pazienti affetti da spasticità focale degli arti inferiori associata a ictus cerebrale. Negli studi clinici per vescica iperattiva, l'incidenza è stata del 26% con il primo trattamento e del 22% con un secondo trattamento. Negli studi clinici per l'iperattività neurogena del detrusore della vescica negli adulti, l'incidenza è stata del 32% con il primo trattamento e si è ridotta al 18% con un secondo trattamento. Per l'iperattività neurogena del detrusore pediatrica l'incidenza è stata del 6,2% con il primo trattamento. Nelle sperimentazioni cliniche per emicrania cronica, l'incidenza è stata del 26% con il primo trattamento e si è ridotta all'11% con il secondo trattamento.

In generale, le reazioni avverse si verificano entro i primi giorni dopo l'iniezione e, generalmente transitorie, possono avere una durata di diversi mesi o, in rari casi, più lunga.

La debolezza muscolare localizzata rappresenta l'effetto farmacologico atteso della tossina botulinica nel tessuto muscolare. Tuttavia, è stata riportata debolezza dei muscoli adiacenti e/o dei muscoli distanti dal sito di iniezione.

Come è da attendersi per qualsiasi procedura di iniezione, dolore localizzato, infiammazione, parestesie, ipoestesia, indolenzimento, gonfiore/edema, eritema, infezione localizzata, sanguinamento e/o ecchimosi sono state associate all'iniezione. Il dolore e/o ansia da ago può determinare una risposta vasovagale, inclusa transitoria sintomatica ipotensione e sincope. Sono state riportate anche febbre e sindrome influenzale dopo inoculi di tossina botulinica.

Le reazioni avverse sono classificate nelle seguenti categorie, sulla base della loro frequenza:

Molto comune	Si verifica in più di 1 paziente su 10
Comune	Si verifica da 1 a 10 pazienti su 100
Non comune	Si verifica da 1 a 10 pazienti su 1.000
Raro	Si verifica da 1 a 10 pazienti su 10.000
Molto raro	Si verifica in meno di 1 paziente su 10.000

Di seguito sono elencati gli eventi avversi che variano a seconda della parte del corpo dove BOTOX è iniettato.

DISFUNZIONI NEUROLOGICHE:

Spasticità focale associata a paralisi cerebrale infantile

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione virale, infezione dell'orecchio	Molto comune
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, deambulazione non coordinata, parestesie	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia, debolezza muscolare, dolore delle estremità	Comune
Patologie renali e urinarie	Incontinenza urinaria	Comune
Traumatismo, avvelenamenti e complicazioni procedurali	Cadute	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malessere, dolore al sito di inoculo, astenia	Comune

Spasticità focale dell'arto superiore associata a ictus cerebrale

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Disturbi psichiatrici	Depressione, insonnia	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Ipertonia	Comune
	Ipoestesia, cefalea, parestesie, mancata coordinazione, amnesia	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea, parestesie orali	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi, porpora	Comune
	Dermatite, prurito, eruzione cutanea	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore delle estremità, debolezza muscolare	Comune
	Artralgie, borsiti	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore al sito di inoculo, febbre, sindrome influenzale, emorragia ed irritazione al sito d'inoculo.	Comune
	Astenia, dolore, ipersensibilità al sito d'inoculo, malessere, edema periferico	Non comune

Alcuni degli eventi non comuni possono essere connessi alla malattia.

Spasticità focale dell'arto inferiore associata a ictus cerebrale

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, Indolenzimento muscoloscheletrico	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Comune

In studi clinici nei quali i pazienti venivano trattati per la spasticità dell'arto inferiore, l'incidenza di cadute era del 5,9% e del 5,3% nei gruppi BOTOX e placebo, rispettivamente.

Non è stata osservata nessuna variazione nel profilo di sicurezza complessivo con le dosi ripetute.

Blefarospasmo, spasmo emifacciale e distonie associate

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, paresi facciale e paralisi facciale	Non comune
Patologie dell'occhio	Ptosi palpebrale	Molto comune
	Cheratite puntata, lagofalmo, occhio secco, fotofobia, irritazione oculare, aumento della lacrimazione.	Comune
	Cheratite, ectropion, diplopia, entropion, disturbi visivi, offuscamento della vista	Non comune
	Edema della palpebra	Raro
	Cheratite ulcerativa, alterazione dell'epitelio corneale, perforazione corneale	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ecchimosi	Comune
	Eruzione cutanea/dermatite	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Irritazione, edema facciale	Comune
	Sposatezza	Non comune

Distonia cervicale

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Rinite, infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, ipertonìa, ipoestèsie, sonnolenza, cefalea	Comune
Patologie dell'occhio	Diplopia, ptosi palpebrale	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, disfonia	Non comune
Patologie gastrointestinali	Disfagia	Molto comune
	Bocca secca, nausea	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Debolezza muscolare	Molto comune
	Rigidità, indolenzimento muscoloscheletrico	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore	Molto comune
	Astenia, sintomi di tipo influenzale e malessere	Comune
	Febbre	Non comune

Emicrania cronica

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, emicrania incluso il peggioramento dell'emicrania, paresi facciale	Comune
Patologie dell'occhio	Ptosi palpebrale	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, eruzione cutanea	Comune
	Dolore cutaneo	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Cervicalgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, indolenzimento muscoloscheletrico, spasmi muscolari, rigidità muscolare e debolezza muscolare.	Comune
	Dolore alla mandibola	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore nella sede di iniezione	Comune
Patologie gastrointestinali	Disfagia	Non comune

Il tasso di interruzione a causa di eventi avversi in questi studi di Fase III è stato del 3,8% per BOTOX e dell'1,2% per il placebo.

DISFUNZIONI DELLA VESCICA:

Vescica iperattiva

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie urinarie	Molto comune
	Batteriuria	Comune
Patologie renali e urinarie	Disuria	Molto comune
	Ritenzione urinaria, pollachiuria, leucocituria	Comune
Esami diagnostici	Volume residuo urinario *	Comune

*elevato volume residuo urinario post-minzionale (PVR, post-void residual urine) che non richiede cateterizzazione

Reazioni avverse correlate alla procedura che si sono verificate con frequenza comune sono state la disuria e la ematuria.

È stata avviata una cateterizzazione intermittente con tecnica pulita nel 6,5% dei pazienti dopo il trattamento con BOTOX 100 Unità rispetto allo 0,4% nel gruppo placebo.

Negli studi clinici controllati con placebo, su un numero di 1242 pazienti, il 41,4% (n = 514) era di età ≥65 anni e il 14,7% (n = 182) era di età ≥75 anni. In questi studi non è stata osservata alcuna differenza complessiva relativamente al profilo di sicurezza in seguito al trattamento con BOTOX tra i pazienti ≥65 anni in confronto ai pazienti <65 anni, eccezion fatta per le infezioni delle vie urinarie, dove l'incidenza è stata superiore nei pazienti anziani in entrambi i gruppi BOTOX e placebo rispetto ai pazienti più giovani.

Non è stata osservata nessuna variazione nel profilo di sicurezza complessivo con le dosi ripetute.

Incontinenza urinaria da iperattività neurogena del detrusore della vescica nell'adulto

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie urinarie ^{a,b} , batteriuria ^b	Molto comune
Esami diagnostici	Volume residuo urinario ^{**b}	Molto comune

Disturbi psichiatrici	Insonnia ^a	Comune
Patologie gastrointestinali	Stipsi ^a	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Debolezza muscolare ^a , spasmo muscolare ^a	Comune
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria ^{a,b}	Molto comune
	Ematuria* ^{a,b} , disuria* ^{a,b} , diverticolo vescicale ^a	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Spossatezza ^a , disturbi della deambulazione ^a	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Disreflessia autonoma* ^a , cadute ^a	Comune

*reazioni avverse correlate alla procedura

** elevato PVR che non richiede cateterizzazione

^a Reazioni avverse osservate negli studi clinici di Fase 2 e pivotal di Fase 3

^b Reazioni avverse osservate nello studio post-autorizzativo di BOTOX 100 Unità in pazienti SM non cateterizzati al basale

Negli studi clinici sono state riferite infezioni delle vie urinarie nel 49,2% dei pazienti trattati con 200 Unità di BOTOX e nel 35,7% dei pazienti trattati con placebo (53,0% di pazienti con sclerosi multipla trattati con 200 Unità rispetto al 29,3% trattato con placebo; 45,4% di pazienti con lesioni del midollo spinale trattati con 200 Unità rispetto al 41,7% trattato con placebo). È stata riferita ritenzione urinaria nel 17,2% dei pazienti trattati con 200 Unità di BOTOX e nel 2,9% dei pazienti trattati con placebo (28,8% di pazienti con sclerosi multipla trattati con 200 Unità rispetto al 4,5% trattato con placebo; 5,4% di pazienti con lesioni del midollo spinale trattati con 200 Unità rispetto all'1,4% trattato con placebo).

Non è stata osservata alcuna variazione nella tipologia delle reazioni avverse con la ripetizione del dosaggio.

Non è stata osservata alcuna differenza nel tasso annualizzato di riacutizzazioni di sclerosi multipla (SM) (ovvero il numero di eventi di riacutizzazione di SM per paziente-anno) (BOTOX = 0,23, placebo = 0,20) nei pazienti affetti da SM negli studi pivotal, né nello studio post-autorizzativo di BOTOX 100 Unità in pazienti SM non cateterizzati al basale (BOTOX=0, placebo=0.07).

Negli studi pivotal, tra i pazienti non cateterizzati al basale prima del trattamento, la cateterizzazione è stata iniziata nel 38,9% dopo il trattamento con 200 Unità di BOTOX rispetto al 17,3% con placebo.

Nello studio post-autorizzativo di BOTOX 100 Unità in pazienti SM non cateterizzati al basale la cateterizzazione è stata iniziata nel 15,2% dei pazienti dopo il trattamento con BOTOX 100 Unità rispetto al 2,6% di quelli trattati con placebo (vedere paragrafo 5.1).

Iperattività neurogena del detrusore pediatrica

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Batteriuria	Molto comune
	Infezioni delle vie urinarie, Leucocituria	Comune
Patologie renali e urinarie	Ematuria, Dolore vescicale*	Comune

* reazioni avverse correlate alla procedura

Non è stata osservata alcuna variazione nella tipologia delle reazioni avverse con la ripetizione del dosaggio.

DISFUNZIONI DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI:

Iperidrosi primaria delle ascelle

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, parestesie	Comune
Patologie vascolari	Vampate di calore	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi (sudorazione non ascellare), anomalo odore della pelle, prurito, nodulo subcutaneo e alopecia	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore delle estremità	Comune
	Debolezza muscolare, mialgia, artropatia	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore al sito d'inoculo	Molto Comune
	Dolore, edema al sito d'inoculo, emorragia al sito di inoculo, ipersensibilità al sito d'inoculo, irritazione al sito d'inoculo, astenia e reazioni al sito d'inoculo.	Comune

Nel trattamento dell'iperidrosi primaria ascellare, l'aumento del sudore non ascellare è stato riportato nel 4,5% dei pazienti, entro 1 mese dall'inoculo, senza riferimento diretto ai siti anatomici coinvolti. Questo effetto si risolveva in circa il 30% dei pazienti entro 4 mesi.

La debolezza degli arti superiori è stata anche riportata come non comune (0,7%) di lieve entità, transitoria, tale da non richiedere trattamento e da risolversi senza sequele. Questa reazione avversa può essere relativa al trattamento, alla tecnica d'inoculo, o ad entrambi. Nel caso non comune di debolezza muscolare riportata dopo il trattamento, può rendersi necessaria una visita neurologica. Inoltre, può essere necessaria una rivalutazione della tecnica di inoculo nei successivi trattamenti in modo da assicurare un posizionamento intradermico dell'inoculo.

In uno studio di sicurezza non controllato con BOTOX (50 Unità per ascella) in pazienti pediatriche dai 12 ai 17 anni di età (n=144), le reazioni avverse che si sono osservate in più di un singolo paziente (ogni 2 pazienti) comprendevano dolore al sito d'inoculo e iperidrosi (sudorazione non ascellare).

Ulteriori informazioni

La seguente lista include le reazioni avverse al farmaco o altri eventi avversi clinicamente rilevanti che sono stati riportati da quando il medicinale è presente sul mercato, indipendentemente dalle indicazioni, e possono essere in aggiunta a quelle riportate nel paragrafo 4.4 (Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego) e nel paragrafo 4.8 (Effetti indesiderati).

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi, angioedema, malattia da siero, orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia
Patologie del sistema nervoso	Plessopatia brachiale, disfonia, disartria, paresi facciali, ipoestesia, debolezza muscolare, miastenia grave, neuropatia periferica, parestesie, radicolopatia, convulsioni, sincope, paralisi facciale
Patologie dell'occhio	Glaucoma ad angolo chiuso (nel trattamento del blefarospasmo), strabismo, visione sfocata, disturbi visivi, occhio secco (associato a iniezioni periorbitali), edema palpebrale
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Ipoacusia, acufeni, vertigini
Patologie cardiache	Aritmia, infarto del miocardio

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite da aspirazione (con esito fatale in alcuni casi), dispnea, depressione respiratoria, insufficienza respiratoria
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea, stipsi, bocca secca, disfagia, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, dermatite psoriasiforme, eritema multiforme, iperidrosi, madarosi, prurito, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Atrofia muscolare, mialgia, contrazioni muscolari localizzate/contrazioni muscolari involontarie
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Atrofia da denervazione, malessere, febbre

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il concetto di sovradosaggio riferito al BOTOX è relativo e dipende dalla dose, dal sito di inoculo, e dalle caratteristiche di fondo del tessuto. Non sono stati osservati casi di tossicità sistemica a seguito di inoculo accidentale di BOTOX. Dosaggi eccessivi possono determinare una locale, o distante, generalizzata e profonda paralisi neuromuscolare.

Non sono stati osservati casi di ingestione di BOTOX.

I segni ed i sintomi di sovradosaggio non sono evidenti immediatamente dopo l'iniezione. Nel caso di iniezione o ingestione accidentale o di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato clinicamente per parecchie settimane per eventuali segni e sintomi progressivi di debolezza muscolare che possono essere locali o distanti dal sito di inoculo che possono includere ptosi, diplopia, disfagia, disartria, astenia generalizzata o insufficienza respiratoria. Questi pazienti devono essere sottoposti ad ulteriori valutazioni mediche e deve essere immediatamente stabilita una appropriata terapia medica, che può richiedere anche il ricovero in ospedale.

Se vengono interessate le muscolature dell'orofaringe e dell'esofago, si può verificare aspirazione che può portare allo sviluppo di una polmonite da aspirazione. Nel caso di paralisi dei muscoli respiratori o di sufficiente indebolimento, si renderà necessario il ricorso all'intubazione e alla respirazione assistita, fino alla guarigione e potrà essere necessaria anche una tracheostomia e una ventilazione meccanica prolungata oltre ad altre cure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.2 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri miorellassanti, agenti ad azione periferica
Codice ATC: M03A X01

Meccanismo d'azione

La tossina botulinica di tipo A blocca il rilascio periferico dell'acetilcolina a livello delle terminazioni nervose colinergiche presinaptiche clivando SNAP-25, una proteina fondamentale per il legame e il rilascio di acetilcolina dalle vescicole situate nelle terminazioni nervose.

Effetto farmacodinamico

Dopo l'iniezione si realizza un iniziale rapido legame a elevata affinità della tossina a specifici recettori sulla superficie della cellula. Questo è seguito dal trasferimento della tossina attraverso la membrana plasmatica per endocitosi mediata da recettori. Infine, la tossina viene rilasciata nel citosol. Quest'ultimo processo è accompagnato da una progressiva inibizione del rilascio di acetilcolina, e si manifestano i segni clinici entro 2-3 giorni con un effetto massimo osservabile entro 5-6 settimane dopo l'iniezione. L'evidenza clinica suggerisce che BOTOX riduce il dolore e l'infiammazione neurogena e aumenta la soglia del dolore cutaneo da calore in un modello di sensibilizzazione del trigemino indotta dalla capsaicina.

Il recupero, dopo inoculo intramuscolare, avviene normalmente entro 12 settimane dopo l'iniezione in quanto le terminazioni nervose si rigenerano e si ricollegano con le placche terminali. Dopo inoculo intradermico, dove l'obiettivo sono le ghiandole sudoripare esocrine, l'effetto durava una media di 7,5 mesi dopo il primo inoculo in pazienti trattati con 50 Unità per ascella. Comunque, nel 27,5% dei pazienti la durata dell'effetto era di 1 anno o più. Il ripristino delle terminazioni nervose simpatiche delle ghiandole sudoripare dopo inoculo intradermico con BOTOX non è stato studiato.

BOTOX, a seguito di iniezione intradetrusoriale, ha effetti sulle vie efferenti dell'attività detrusoriale stessa tramite l'inibizione del rilascio di acetilcolina. Inoltre BOTOX può inibire i neurotrasmettitori afferenti e le vie della sensibilità.

Efficacia clinica e sicurezza

PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Spasticità focale dell'arto inferiore associata a ictus cerebrale

È stato condotto uno studio clinico in doppio-cieco, controllato con placebo, randomizzato, multicentrico di fase 3 in pazienti post-ictus adulti con spasticità dell'arto inferiore che interessava la caviglia. Un totale di 120 pazienti è stato randomizzato a ricevere BOTOX (n=58) (dose totale di 300 Unità) o placebo (n=62). Questo studio è stato condotto solo in pazienti giapponesi con Modified Ashworth Scale (MAS) ≥ 3 dopo un periodo medio di 6,5 anni dall'evento ictale.

Un miglioramento significativo rispetto al placebo è stato osservato per l'endpoint primario nella variazione complessiva, rispetto al basale, fino alla settimana 12, del punteggio MAS della caviglia, che veniva calcolato utilizzando l'approccio dell'area sotto la curva (AUC). Miglioramenti significativi rispetto al placebo sono stati osservati anche per la variazione media dal basale del punteggio MAS della caviglia a ciascuna visita post-trattamento alle settimane 4, 6 e 8. La percentuale dei responders (pazienti con almeno un punto di miglioramento) è stata significativamente più alta rispetto ai pazienti trattati con placebo in queste visite.

Il trattamento con BOTOX è stato associato anche ad un significativo miglioramento secondo Clinical Global Impression (CGI) valutata dal clinico sulla disabilità funzionale (endpoint secondario, nessun aggiustamento per la molteplicità) rispetto al placebo. Non sono stati osservati miglioramenti clinicamente significativi nella funzione valutata secondo la Physician's Rating Scale (PRS) e nella velocità dell'andatura.

I risultati dello studio di fase 3 sono riportati di seguito.

Endpoints di efficacia primari e principali secondari

	BOTOX (N=58)	Placebo (N=62)	Valore p
AUC medio nel punteggio di MAS			
AUC (dal giorno 0 alla settimana 12)	-8.5	-5.1	0.006
Variazione media dal basale nel punteggio di MAS			

Basale	3.28	3.24	
Settimana 1	-0.61	-0.52	0.222
Settimana 4	-0.88	-0.43	< 0.001
Settimana 6	-0.91	-0.47	< 0.001
Settimana 8	-0.82	-0.43	< 0.001
Settimana 12	-0.56	-0.40	0.240
Percentuale di Responders*			
Settimana 1	52.6%	38.7%	0.128
Settimana 4	67.9%	30.6%	< 0.001
Settimana 6	68.4%	36.1%	< 0.001
Settimana 8	66.7%	32.8%	< 0.001
Settimana 12	44.4%	34.4%	0.272

*Pazienti con almeno 1 grado di miglioramento dal basale nel punteggio MAS.

È stata osservata una risposta consistente a seguito del ritrattamento.

Emicrania cronica

Il BOTOX blocca il rilascio dei neurotrasmettitori associati alla patogenesi del dolore. Il meccanismo d'azione del BOTOX nel sollievo sintomatico nell'emicrania cronica non è stato del tutto chiarito. Studi farmacodinamici clinici e preclinici suggeriscono che il BOTOX sopprime la sensibilizzazione periferica, inibendo pertanto probabilmente anche la sensibilizzazione centrale.

Nella tabella seguente sono illustrati i risultati principali ottenuti dall'analisi aggregata di efficacia dopo due trattamenti con BOTOX somministrati a intervalli di 12 settimane in due studi clinici di Fase III nei pazienti con emicrania cronica, che durante il periodo basale di 28 giorni hanno manifestato almeno 4 episodi e hanno sofferto di cefalea per ≥ 15 giorni (con almeno 4 ore di cefalea continua), con almeno il 50% di giorni con cefalea classificati come giorni di emicrania/probabile emicrania.

Variazione media dal basale alla Settimana 24	<u>BOTOX</u> N = 688	<u>Placebo</u> N = 696	Valore <i>p</i>
Frequenza di giorni con cefalea	<u>-8,4</u>	<u>-6,6</u>	<u>p<0,001</u>
Frequenza di giorni con cefalea moderata/grave	<u>-7,7</u>	<u>-5,8</u>	<u>p<0,001</u>
Frequenza di giorni con emicrania/probabile emicrania	<u>-8,2</u>	<u>-6,2</u>	<u>p<0,001</u>
% di pazienti con il 50% di riduzione di giorni con cefalea	<u>47%</u>	<u>35%</u>	<u>p<0,001</u>
Totale delle ore cumulative del disturbo nei giorni con cefalea	<u>-120</u>	<u>-80</u>	<u>p<0,001</u>
Frequenza di episodi di cefalea	<u>-5,2</u>	<u>-4,9</u>	<u>p=0,009</u>
Punteggi totali del test HIT-6 (Headache Impact Test)	<u>-4,8</u>	<u>-2,4</u>	<u>p<0,001</u>

Sebbene gli studi non abbiano avuto la significatività sufficiente per dimostrare differenze nei sottogruppi, l'effetto del trattamento è apparso inferiore nel gruppo di pazienti maschi (N = 188) e non caucasici (N = 137) rispetto all'intera popolazione dello studio.

PATOLOGIE DELLA VESCICA

Vescica iperattiva

Sono stati condotti due studi clinici di Fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 24 settimane su pazienti affetti da vescica iperattiva con sintomi di incontinenza urinaria, urgenza e frequenza. Un totale di 1105 pazienti, i cui sintomi non erano stati adeguatamente gestiti con almeno una terapia anticolinergica (risposta inadeguata o effetti collaterali intollerabili) è stato randomizzato a ricevere 100 Unità di BOTOX (n = 557) o placebo (n = 548).

In entrambi gli studi sono stati osservati significativi miglioramenti a favore di BOTOX (100 Unità) rispetto al placebo nella variazione dal basale nella frequenza giornaliera di episodi di incontinenza urinaria al momento di rilevazione primario alla settimana 12 (al basale era 5,49 per BOTOX e 5,39 per placebo), compresa la percentuale di pazienti senza episodi di incontinenza. Utilizzando la scala dei benefici del trattamento (Treatment Benefit Scale), la percentuale di pazienti che hanno riferito una risposta positiva al trattamento (le loro condizioni erano “molto migliorate” o “migliorate”) è stata significativamente superiore nel gruppo BOTOX rispetto al gruppo placebo in entrambi gli studi. Miglioramenti significativi rispetto al placebo sono stati anche osservati per quanto riguarda la frequenza quotidiana di minzione, urgenza ed episodi notturni. Il volume di urina per minzione è stato anche significativamente maggiore. Miglioramenti significativi sono stati osservati in tutti i sintomi di vescica iperattiva dalla settimana 2.

Il trattamento con BOTOX è stato associato a miglioramenti significativi, rispetto al placebo, nei punteggi della qualità di vita correlata alla salute misurati dal questionario I-QOL (Incontinence Quality of Life) (compresi il comportamento limitante e di evitamento, l’impatto psicosociale e l’imbarazzo sociale) e nei punteggi del questionario KHQ (King’s Health Questionnaire) (compresi l’impatto dell’incontinenza, le limitazioni di ruolo, le limitazioni sociali, le limitazioni fisiche, le relazioni personali, le emozioni, la valutazione sonno/energia e severità/tolleranza). Non è stata osservata una differenza complessiva di efficacia a seguito del trattamento con BOTOX tra pazienti di età ≥ 65 anni rispetto ai pazienti di età < 65 anni.

Di seguito sono riportati i risultati degli studi pivotal aggregati:

Endpoint primari e secondari di efficacia al basale e variazione dal basale in studi pivotal aggregati:

	BOTOX 100 Unità (N = 557)	Placebo (N = 548)	Valore p
Frequenza quotidiana di episodi di incontinenza urinaria*			
Valore basale medio	<u>5,49</u>	<u>5,39</u>	
Variazione media alla Settimana 2	<u>-2,85</u>	<u>-1,21</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 6	<u>-3,11</u>	<u>-1,22</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 12^a	<u>-2,80</u>	<u>-0,95</u>	<u><0,001</u>
Percentuale di risposte positive al trattamento utilizzando la Treatment Benefit Scale (%)			
Settimana 2	<u>64,4</u>	<u>34,7</u>	<u><0,001</u>
Settimana 6	<u>68,1</u>	<u>32,8</u>	<u><0,001</u>
Settimana 12^a	<u>61,8</u>	<u>28,0</u>	<u><0,001</u>
Frequenza giornaliera degli episodi di minzione			
Valore basale medio	<u>11,99</u>	<u>11,48</u>	
Variazione media alla Settimana 2	<u>-1,53</u>	<u>-0,78</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 6	<u>-2,18</u>	<u>-0,97</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 12^b	<u>-2,35</u>	<u>-0,87</u>	<u><0,001</u>
Frequenza giornaliera degli episodi di urgenza			
Valore basale medio	<u>8,82</u>	<u>8,31</u>	
Variazione media alla Settimana 2	<u>-2,89</u>	<u>-1,35</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 6	<u>-3,56</u>	<u>-1,40</u>	<u><0,001</u>
Variazione media alla Settimana 12^b	<u>-3,30</u>	<u>-1,23</u>	<u><0,001</u>
Punteggio totale dell’Incontinence Quality of Life (I-QOL)			
Valore basale medio	<u>34,1</u>	<u>34,7</u>	
Variazione media alla Settimana 12^{bc}	<u>+22,5</u>	<u>+6,6</u>	<u><0,001</u>

Questionario King's Health: limitazione del ruolo			
Valore basale medio	<u>65,4</u>	<u>61,2</u>	
Variazione media alla Settimana 12^{bc}	<u>-25,4</u>	<u>-3,7</u>	<0,001
Questionario King's Health: limitazione sociale			
Valore basale medio	<u>44,8</u>	<u>42,4</u>	
Variazione media alla Settimana 12^{bc}	<u>-16,8</u>	<u>-2,5</u>	<0,001

* La percentuale di pazienti senza manifestazioni di incontinenza alla settimana 12 è stata del 27,1% per il gruppo trattato con BOTOX e dell'8,4% per il placebo. Le percentuali che hanno ottenuto una riduzione degli episodi di incontinenza di almeno il 75% e il 50% rispetto al basale sono state rispettivamente del 46,0% e del 60,5% nel gruppo BOTOX rispetto al 17,7% e al 31,0% del gruppo placebo.

^a Endpoint co-primari

^b Endpoint secondari

^c La minima variazione importante prespecificata rispetto al basale è stata di +10 punti per il punteggio I-QOL e di -5 punti per il KHQ.

La durata mediana di risposta dopo il trattamento con BOTOX in base alla richiesta di ri-trattamento da parte del paziente, è stata 166 giorni (~24 settimane). La durata mediana di risposta, in base alla richiesta di ri-trattamento da parte del paziente, nei pazienti che avevano proseguito nello studio di estensione in aperto e che erano stati trattati solo con BOTOX 100 Unità (N=438), è stata di 212 giorni (~30 settimane).

Sebbene nei due studi clinici di Fase III sia stato studiato solo un numero limitato di pazienti di età <40 anni (n=88, 8,0%), non caucasici (n=101, 9,1%) e di sesso maschile (n=135, 12,2%), i dati di questi sottogruppi sono di supporto a un effetto positivo del trattamento. Una maggiore incidenza di eventi avversi di ritenzione urinaria, volume residuo urinario e pollachiuria è stata osservata in soggetti maschili rispetto a quelli femminili. I risultati degli endpoint co-primari nei soggetti maschili sono presentati di seguito.

Endpoint co-primari di efficacia al basale e variazione dal basale in soggetti di sesso maschile (studi pivotal aggregati):

	BOTOX 100 Unità (N=61)	Placebo (N=74)	Valore p
Frequenza giornaliera degli episodi di incontinenza urinaria			
Valore basale medio	5,61	4,33	
Variazione media alla settimana 12	-1,86	-1,23	0,612
Percentuale di risposte positive al trattamento utilizzando la Treatment Benefit Scale (%)			
Settimana 12	40,7	25,4	0,060

Un totale di 839 pazienti è stato valutato in uno studio di estensione in aperto a lungo termine (n=758 soggetti femminili, n=81 soggetti maschili). Per tutti gli endpoint di efficacia, i pazienti hanno manifestato una notevole risposta con i ri-trattamenti. Nel sottogruppo di 345 pazienti (n=316 soggetti femminili, n=29 soggetti maschili) che hanno raggiunto la Settimana 12 del terzo ciclo di trattamento, le riduzioni medie della frequenza giornaliera di incontinenza urinaria sono state di -3,07, -3,49 e -3,49 episodi alla Settimana 12 rispettivamente dopo il primo, secondo e terzo trattamento con BOTOX 100 Unità. Le percentuali corrispondenti di pazienti con una risposta positiva al trattamento nella Treatment Benefit Scale sono state del 63,6%, 76,9% e 77,3%, rispettivamente.

Negli studi pivotal nessuno dei 615 pazienti i cui campioni sono stati analizzati, ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. Nei pazienti i cui campioni sono stati analizzati nello studio pivotal di fase 3 e negli studi di estensione in aperto, gli anticorpi neutralizzanti si sono sviluppati in 0 dei 954 pazienti (0.0%) durante il trattamento con BOTOX 100 Unità e in 3 dei 260 pazienti (1.2%) dopo aver successivamente ricevuto almeno una dose da 150 Unità. Uno di questi tre pazienti ha continuato ad avere un beneficio clinico. Rispetto alla popolazione generale trattata con BOTOX, i pazienti che hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti hanno manifestato generalmente una più breve durata della risposta e di conseguenza sono stati trattati più frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

Incontinenza urinaria dovuta a iperattività detrusoriale neurogena nell'adulto

Studi Clinici Pivotal di Fase 3

Sono stati condotti due studi clinici di Fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su pazienti affetti da incontinenza urinaria da iperattività neurogena del detrusore, in grado di eseguire minzione spontanea o che utilizzavano un catetere. È stato arruolato un totale di 691 pazienti con lesione del midollo spinale o affetti da sclerosi multipla, non adeguatamente gestiti con almeno un agente anticolinergico. Questi pazienti sono stati randomizzati a ricevere 200 Unità di BOTOX (n = 227), 300 Unità di BOTOX (n = 223) o placebo (n = 241).

In entrambi gli studi di Fase III sono stati osservati significativi miglioramenti a favore di BOTOX (200 Unità e 300 Unità) rispetto al placebo nella variabile primaria di efficacia di variazione dal basale nella frequenza settimanale di episodi di incontinenza al momento della rilevazione dell'efficacia primaria alla settimana 6, compresa la percentuale di pazienti senza episodi di incontinenza. Sono stati osservati miglioramenti significativi nei parametri urodinamici, compresi aumento della capacità cistometrica massima e riduzioni della pressione di picco sul muscolo detrusore durante la prima contrazione detrusoriale involontaria. Sono stati inoltre osservati miglioramenti significativi, rispetto al placebo, nei punteggi riferiti dai pazienti sulla qualità di vita correlata alla salute e specifica per l'incontinenza misurati dal questionario I-QOL (compresi il comportamento limitante di evitamento, l'impatto psicosociale e l'imbarazzo sociale). Non è stato dimostrato alcun ulteriore beneficio con 300 Unità di BOTOX rispetto a 200 Unità e un profilo di sicurezza più favorevole è stato osservato con 200 Unità di BOTOX.

Di seguito sono riportati i risultati degli studi pivotal con dati riassuntivi:

Endpoint primari e secondari al basale e variazione dal basale in studi pivotal con dati aggregati:

	BOTOX 200 Unità (N = 227)	Placebo (N = 241)	Valore p
Frequenza settimanale di incontinenza urinaria*			
Valore basale medio	<u>32,4</u>	<u>31,5</u>	
Variatione media alla Settimana 2	<u>-17,7</u>	<u>-9,0</u>	<u>p<0,001</u>
Variatione media alla Settimana 6^a	<u>-21,3</u>	<u>-10,5</u>	<u>p<0,001</u>
Variatione media alla Settimana 12	<u>-20,6</u>	<u>-9,9</u>	<u>p<0,001</u>
Capacità cistometrica massima (ml)			
Valore basale medio	<u>250,2</u>	<u>253,5</u>	
Variatione media alla Settimana 6^b	<u>+153,6</u>	<u>+11,9</u>	<u>p<0,001</u>
Pressione massima sul muscolo detrusore durante la 1^a contrazione involontaria detrusoriale (cmH₂O)			
Valore basale medio	<u>51,5</u>	<u>47,3</u>	
Variatione media alla Settimana 6^b	<u>-32,4</u>	<u>+1,1</u>	<u>p<0,001</u>
Punteggio totale della qualità di vita specifica per incontinenza^{c,d}			
Valore basale medio	<u>35,37</u>	<u>35,32</u>	

Variazione media alla Settimana 6^b	+25,89	+11, 15	p<0,001
Variazione media alla Settimana 12	+28,89	+8,86	p<0,001

* La percentuale di pazienti senza manifestazioni di incontinenza durante la settimana 6 è stata del 37% per il gruppo trattato con 200 unità di BOTOX e del 9% per il placebo. Le percentuali che hanno ottenuto una riduzione degli episodi di incontinenza di almeno il 75% rispetto al basale sono state rispettivamente del 63% e del 24%. Le percentuali che hanno ottenuto una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale sono state rispettivamente del 76% e del 39%.

^a Endpoint primario

^b Endpoint secondario

^c La scala del punteggio totale dell'I-QOL (Incontinence Quality of Life) varia da 0 (problema estremo) a 100 (nessun problema).

^d Negli studi pivotal, la minima differenza importante (MID) prespecificata per il punteggio I-QOL totale è stata di 8 punti in base alle stime MID di 4-11 punti riferite nei pazienti con iperattività detrusoriale neurogena.

La durata mediana di risposta nei due studi pivotal, in base alla richiesta di ri-trattamento da parte del paziente è stata 256-295 giorni (36-42 settimane) per il gruppo trattato con 200 Unità di dosaggio, rispetto a 92 giorni (13 settimane) con placebo. La durata mediana di risposta, in base alla richiesta di ri-trattamento da parte del paziente, nei pazienti che hanno proseguito nello studio di estensione in aperto e che sono stati trattati solo con BOTOX 200 Unità (N=174), è stata di 253 giorni (~36 settimane).

Per tutti gli endpoints di efficacia, i pazienti hanno avuto risposte coerenti con il ri-trattamento.

Negli studi pivotal, nessuno dei 475 pazienti affetti da iperattività neurogena del detrusore, nei campioni analizzati, ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. Nei pazienti i cui campioni sono stati analizzati all'interno del programma di sviluppo del farmaco (incluso lo studio di estensione in aperto), gli anticorpi neutralizzanti si sono sviluppati in 3 dei 300 pazienti (1.0%) dopo aver ricevuto solo dosi di BOTOX 200 Unità e in 5 dei 258 pazienti (1.9%) dopo aver ricevuto almeno una dose da 300 Unità. Quattro di questi otto pazienti hanno continuato ad avere un beneficio clinico. Rispetto alla popolazione generale trattata con BOTOX, i pazienti che hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti hanno manifestato generalmente una più breve durata della risposta e di conseguenza sono stati trattati più frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

Studio Post-autorizzativo

Uno studio post-autorizzativo in doppio cieco controllato con placebo è stato condotto in pazienti affetti da sclerosi multipla (SM) con incontinenza urinaria dovuta ad iperattività neurogena del muscolo detrusore, che non erano stati adeguatamente gestiti con almeno un agente anticolinergico e non cateterizzati al basale. Questi pazienti sono stati randomizzati a ricevere o 100 Unità di BOTOX (n=66) o placebo (n=78).

Con BOTOX (100 Unità) sono stati osservati miglioramenti significativi rispetto al placebo nella variabile primaria di efficacia di variazione rispetto al basale nella frequenza giornaliera di episodi di incontinenza al primo time point di efficacia alla settimana 6, compresa la percentuale di pazienti senza manifestazioni di incontinenza. Sono stati osservati anche miglioramenti significativi nei parametri urodinamici e nel questionario Incontinence Quality of Life (I-QOL), compresi il comportamento limitante di evitamento, l'impatto psicosociale e l'imbarazzo sociale.

I risultati dello studio post-autorizzativo sono presentati di seguito:

Endpoint primari e secondari al basale e variazione dal basale nello Studio Post-Autorizzativo di BOTOX 100 Unità in pazienti con SM non cateterizzati al basale:

	BOTOX 100 Units (N=66)	Placebo (N=78)	Valori p
Frequenza quotidiana di incontinenza urinaria *			

Valore basale medio	4.2	4.3	
Variazione media alla settimana 2	-2.9	-1.2	p<0.001
Variazione media alla settimana 6^a	-3.3	-1.1	p<0.001
Variazione media alla settimana 12	-2.8	-1.1	p<0.001
Massima Capacità Cistometrica (mL)			
Valore basale medio	246.4	245.7	
Variazione media alla settimana 6^b	+127.2	-1.8	p<0.001
Pressione massima sul muscolo detrusore durante la 1^a contrazione involontaria detrusoriale (cmH₂O)			
Valore basale medio	35.9	36.1	
Variazione media alla settimana 6^b	-19.6	+3.7	p=0.007
Punteggio totale dell'Incontinence Quality of Life^{c,d}			
Valore basale medio	32.4	34.2	
Variazione media alla settimana 6^b	+40.4	+9.9	p<0.001
Variazione media alla settimana 12	+38.8	+7.6	p<0.001

*La percentuale di pazienti senza manifestazioni di incontinenza durante la settimana 6 è stata del 53.0% (gruppo BOTOX 100 Unità) e del 10.3% (placebo)

^a Endpoint primario

^b Endpoint secondario

^c La scala del punteggio totale dell'I-QOL (Incontinence Quality of Life) varia da 0 (problema estremo) a 100 (nessun problema).

^dLa minima differenza importante (MID) prespecificata per il punteggio I-QOL totale è stata di 11 punti in base alle stime MID di 4-11 punti riferite nei pazienti con iperattività detrusoriale neurogena.

La durata mediana di risposta in questo studio, in base alla richiesta di ri-trattamento da parte del paziente, è stata di 362 giorni (~52 weeks) per il gruppo trattato con BOTOX 100 Unità di dosaggio rispetto agli 88 giorni (~13 settimane) con placebo.

Iperattività detrusoriale neurogena in pazienti pediatrici

Uno studio clinico in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, multicentrico (191622-120) è stato condotto in pazienti di età compresa tra 5 e 17 anni con incontinenza urinaria dovuta a iperattività del muscolo detrusore associata a una condizione neurologica che utilizzavano un cateterismo intermittente pulito. Un totale di 113 pazienti (di cui 99 con disrafismo spinale come la spina bifida, 13 con lesione del midollo spinale e 1 con mielite trasversa) che hanno avuto una risposta inadeguata o erano intolleranti ad almeno un farmaco anticolinergico. Questi pazienti sono stati randomizzati a 50 Unità, 100 Unità o 200 Unità, per non superare le 6 Unità/kg di peso corporeo. I pazienti che hanno ricevuto una dose inferiore alla dose randomizzata a causa del massimo di 6 Unità/kg sono stati assegnati al gruppo di dose più vicino per l'analisi; N= 38, N=45 e N=30 rispettivamente per BOTOX 50 Unità, BOTOX 100 Unità e BOTOX 200 Unità. Prima della somministrazione del trattamento, i pazienti hanno ricevuto l'anestesia in base all'età e alla pratica locale del sito. Centonove pazienti (97,3%) hanno ricevuto una anestesia generale o sedazione cosciente (necessaria per pazienti < 12 anni) e 3 pazienti (2,7%) hanno ricevuto una anestesia locale (consentita solo per pazienti ≥ 12 anni).

Valore al basale e variazione rispetto al basale nella Frequenza giornaliera diurna degli episodi di incontinenza urinaria, Volume di urina al primo cateterismo mattutino e Pressione massima del detrusore durante la fase di conservazione (cmH₂O) in uno studio clinico in doppio cieco a gruppi paralleli

	BOTOX 200 Unità	BOTOX 100 Unità	BOTOX 50 Unità	Valore p*	Valore p*
--	----------------------------	----------------------------	---------------------------	----------------------	----------------------

	(N=30)	(N=45)	(N=38)	BOTOX 200 vs. 50 Unità	BOTOX 100 vs. 50 Unità
Frequenza giornaliera degli episodi di incontinenza urinaria diurna^a					
Valore basale medio (SD)	3,7 (5,06)	3,0 (1,07)	2.8 (1.04)		
Variazione media* alla Settimana 2	-1,1	-1,0	-1.2		
Variazione media* alla Settimana 6** (95% CI)	-1,3 (-1,8, -0,9)	-1,3 (-1,7, -0,9)	-1,3 (-1,7 -0,9)	0,9123	0,9949
Variazione media* alla Settimana 12	-0,9	-1,4	-1,2		
Volume di urina al primo cateterismo mattutino (mL)^b					
Valore medio al basale (SD)	187,7 (135,70)	164,2 (114,48)	203,5 (167,48)		
Variazione media* alla Settimana 2	63,2	29,4	31,6		
Variazione media* alla Settimana 6** (95% CI)	87,5 (52,1, 122,8)	34,9 (7,9, 61,9)	21,9 (-7,2, 51,1)	0,0055	0,5117
Variazione media* alla Settimana 12	45,2	55,8	12,9		
Pressione massima del detrusore durante la fase di conservazione (cmH2O)^b					
Valore al basale (SD)	56,7 (33,89)	56.5 (26.86)	58.2 (29.45)		
Variazione media* alla Settimana 6** (95% CI)	-27,3 (-36,4, -18,2)	-20,1 (-27,3, -12,8)	-12,9 (-20,4, -5,3)	0,0157	0,1737

CI = Intervallo di Confidenza

*La variazione media dei minimi quadrati (LS) e CI al 95% e dei valori p si basano sul modello ANCOVA con valore basale come covariata, e gruppo di trattamento, età (< 12 anni o ≥ 12 anni), episodi di incontinenza urinaria diurna basale (≤ 6 o > 6) e terapia anticolinergica (si/no) al basale come fattori.

** *Timepoint primario*

^a *Endpoint primario*

^b *Endpoint secondario*

La durata mediana della risposta in questo studio, in base alla richiesta di ritrattamento del paziente, è stata di 214,0 (31 settimane), 169,0 (24 settimane) e 207 giorni (30 settimane) per BOTOX 50 Unità, BOTOX 100 Unità e BOTOX 200 Unità, rispettivamente.

In 99 pazienti pediatriche che avevano un risultato basale negativo per anticorpi leganti o neutralizzanti e avevano almeno un valore post-basale valutabile da uno studio randomizzato in doppio cieco e uno studio di estensione in doppio cieco, nessun paziente ha sviluppato anticorpi neutralizzanti dopo aver ricevuto da 50 Unità a 200 Unità di BOTOX.

PATOLOGIE DELLA CUTE E DEGLI ANNESSI CUTANEI

Iperidrosi primaria delle ascelle

È stato condotto uno studio clinico multicentrico in doppio cieco in pazienti che presentavano persistente iperidrosi primaria ascellare bilaterale, stabilita al basale, per misurazione gravimetrica, pari ad almeno 50 mg di sudore spontaneo prodotto da ciascuna ascella per più di 5 minuti a temperatura ambiente, a riposo. Trecentoventi pazienti sono stati randomizzati a ricevere 50 Unità di BOTOX (n=242) o placebo (n=78). I pazienti responders erano definiti come soggetti che mostravano una riduzione, rispetto al basale, di almeno il 50% della sudorazione ascellare. All'endpoint primario, alla 4[°] settimana post-inoculo, la percentuale di risposta nel gruppo dei pazienti trattati con BOTOX è stata del 93,8%, confrontata al 35,9% dei pazienti trattati con placebo (p<0,001).

L'incidenza dei pazienti responders tra quelli trattati con BOTOX ha continuato ad essere significativamente più alta (p<0,001) rispetto ai pazienti trattati con placebo, in tutti i punti post-trattamento dello studio fino a 16 settimane.

In uno studio clinico di follow-up in aperto sono stati arruolati 207 pazienti idonei che avevano ricevuto fino a 3 trattamenti di BOTOX. In particolare, 174 pazienti hanno completato l'intera durata di 16 mesi dei 2 studi combinati (4 mesi di studio in doppio cieco e proseguimento di 12 mesi di studio in aperto). L'incidenza della risposta clinica alla 16[°] settimana dopo il primo (n=287), secondo (n=123) e terzo (n=30) trattamento risultava essere rispettivamente di 85,0%, 86,2% e 80%. La durata media dell'effetto basata sullo studio combinato di proseguimento a dose singola e sullo studio in aperto, era di 7,5 mesi dal primo trattamento; inoltre, nel 27,5% dei pazienti la durata dell'effetto perdurava per 1 anno o più.

Ci sono limitate esperienze di studi clinici sull'uso del BOTOX nell'iperidrosi ascellare in bambini tra i 12 e 18 anni di età.

Un unico studio di sicurezza, della durata di un anno, non controllato, con dose ripetuta è stato condotto negli Stati Uniti in pazienti pediatriche di età tra i 12 e i 17 anni (n=144) con grave iperidrosi primaria delle ascelle. I pazienti erano principalmente di sesso femminile (86,1%) e Caucasiche (82,6%). I pazienti sono stati trattati con una dose di 50 Unità per ascella per un totale di 100 Unità per paziente per trattamento. Comunque, non sono stati condotti studi per l'identificazione del dosaggio negli adolescenti e, pertanto, non è possibile fornire raccomandazioni sulla posologia. L'efficacia e la sicurezza del BOTOX in questo gruppo di pazienti non sono state stabilite in maniera definitiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali del principio attivo:

Studi di distribuzione eseguiti in ratti hanno indicato una lenta diffusione muscolare del complesso della neurotossina ¹²⁵I-botulinica di tipo A nel muscolo gastrocnemio dopo l'iniezione, seguita da un rapido metabolismo sistemico e eliminazione nell'urina. La quantità di materiale radiomarcato nel muscolo diminuiva con un'emivita di circa 10 ore. Nel sito d'inoculo la radioattività era legata a

molecole proteiche di grandi dimensioni, mentre nel plasma essa era legata a molecole di dimensioni piccole, a suggerimento di un rapido metabolismo sistemico del substrato. Entro 24 ore dalla somministrazione, il 60% della radioattività veniva eliminata nelle urine. Probabilmente la tossina viene metabolizzata dalle proteasi e le componenti molecolari vengono riciclate mediante le normali vie metaboliche.

A causa della natura del prodotto, non sono stati eseguiti i classici studi sull'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'eliminazione del principio attivo.

Caratteristiche nei pazienti:

Si ritiene che dosi terapeutiche di BOTOX abbiano una scarsa distribuzione sistemica. Studi clinici eseguiti con tecniche elettromiografiche a fibra singola hanno dimostrato l'aumento di attività elettrofisiologica neuromuscolare in muscoli distanti dal sito d'iniezione, non accompagnato da alcun segno o sintomo clinico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi sulla riproduzione

Sottoponendo topi, ratti e coniglie gravide a iniezioni intramuscolari di BOTOX nel periodo dell'organogenesi, il Livello di Nessun Effetto Avverso Osservabile (NOAEL) sullo sviluppo era di 4, di 1 e di 0,125 Unità/Kg, rispettivamente. Dosi più alte erano associate con la riduzione del peso corporeo fetale e/o ritardata ossificazione e nei conigli venivano osservati aborti.

Fertilità e riproduzione

Sottoponendo ratti maschio e femmina a iniezioni intramuscolari di BOTOX, il NOEL riproduttivo era di 4 e di 8 Unità/Kg, rispettivamente. Dosi più alte erano associate con riduzioni di fertilità dose-dipendente. Verificata l'avvenuta fecondazione, non ci sono stati effetti avversi sul numero o sulla vitalità degli embrioni generati o concepiti da ratti maschi e femmine trattati.

Altri studi

Oltre agli studi di tossicologia per la riproduzione, sono stati eseguiti i seguenti studi pre-clinici di sicurezza per BOTOX: tossicità acuta, tossicità dopo somministrazione ripetuta, tolleranza locale, mutagenicità, antigenicità, compatibilità col sangue umano. Tali studi non hanno evidenziato rischi particolari per la specie umana ai livelli di dosi clinicamente rilevanti. La dose massima raccomandata negli umani relativa ad una sessione di trattamento è 300 Unità (corrispondente a 6 Unità/Kg in una persona di 50 Kg). La DL₅₀ intramuscolare pubblicata, nelle scimmie giovani è 39 Unità/Kg.

Nessuna tossicità sistemica è stata osservata a seguito di una singola iniezione intradetrusoriale di <50 Unità/kg di BOTOX nei ratti. Per simulare un'iniezione involontaria, una singola dose di BOTOX (~7 Unità/kg) è stata somministrata nell'uretra prostatica e nel retto prossimale, nella vescicola seminale e nella parete vescicale urinaria o nell'utero di scimmie (~3 Unità/kg) senza effetti avversi. In uno studio di 9 mesi con dosi ripetute iniettate nel muscolo detrusore (4 iniezioni), è stata osservata ptosi con 24 Unità/kg e mortalità a dosi ≥ 24 Unità/kg. Degenerazione/rigenerazione delle fibre muscolari è stata osservata nei muscoli scheletrici di animali a cui era stata somministrata una dose di almeno 24 Unità/kg. Queste alterazioni miopatiche sono state considerate effetti secondari dell'esposizione sistemica. Inoltre la degenerazione delle fibre muscolari è stata osservata in un animale sottoposto a un dosaggio di 12 Unità/kg. La lesione in questo animale era di gravità minima ed è stata considerata non associata ad alcuna manifestazione clinica. Non è stato possibile determinare con certezza se fosse correlata al trattamento con BOTOX. La dose di 12 Unità/kg corrisponde a un'esposizione al BOTOX 3 volte maggiore rispetto alla dose clinica raccomandata di 200 Unità per incontinenza urinaria dovuta a iperattività neurogena del muscolo detrusore (in una persona di 50 kg).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina umana
Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Studi di potenza hanno dimostrato che il prodotto può essere conservato per un massimo di 5 giorni a 2-8 ° C dopo la ricostituzione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8 ° C, a meno che la ricostituzione/diluizione (ecc.) abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C), o in congelatore (da -5°C a -20°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore di Tipo I, capacità nominale di 10 ml, dotato di un tappino in gomma di clorobutile e sigillo di alluminio a prova di manomissione.

Le confezioni possono essere da 1, 2, 3 o 6 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

È buona pratica effettuare la ricostituzione del flaconcino e la preparazione della siringa sopra della carta assorbente plastificata, in modo da raccogliere eventuale prodotto versato.

BOTOX deve essere ricostituito solo con soluzione fisiologica sterile senza conservanti (soluzione di sodio cloruro allo 0,9% per uso iniettabile). La quantità appropriata di diluente deve essere prelevata con una siringa. Vedere paragrafo 4.2 per le istruzioni di diluizione.

Se durante lo stesso trattamento vengono utilizzate confezioni con dosaggi differenti di BOTOX, prestare particolare attenzione ad utilizzare la giusta quantità di diluente per ricostituire lo specifico numero di unità per 0,1 ml. La quantità di diluente varia tra BOTOX 50 Unità Allergan, BOTOX 100 Unità Allergan e BOTOX 200 Unità Allergan. Ogni siringa deve essere appropriatamente etichettata.

Poiché BOTOX viene denaturato da effervescenza o da agitazioni vigorose, il diluente deve essere iniettato lentamente dentro il flaconcino. Il flaconcino deve essere eliminato se la forza del suo vuoto non è tale da attirare il diluente dentro il flaconcino stesso. Il BOTOX ricostituito deve essere una soluzione limpida incolore o di colore giallo chiaro, senza particelle. La soluzione ricostituita deve essere visualmente controllata prima dell'uso per la limpidezza e l'assenza di particelle. Una volta ricostituito nel flaconcino, BOTOX può essere conservato in frigorifero (2°-8°C) fino a 24 ore prima dell'uso. La data e l'ora della ricostituzione devono essere riportate nell'apposito spazio sull'etichetta. Se si diluisce ulteriormente BOTOX in una siringa per l'iniezione intradetrusoriale, è necessario utilizzarlo immediatamente. Questo prodotto è solo per uso singolo ed eventuale soluzione residua non utilizzata deve essere scartata.

Per sicurezza, i flaconcini non utilizzati devono essere ricostituiti con una modesta quantità di acqua e quindi passati in autoclave. Eventuali flaconcini utilizzati, siringhe, e materiale versato devono essere autoclavati, oppure eventuale BOTOX residuo deve essere reso inattivo con l'uso di una soluzione di ipoclorito di sodio (0,5%) per 5 minuti.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Irlanda

11. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 034883064 - 200 Unità Allergan polvere per soluzione iniettabile, 1 flaconcino in vetro

AIC n. 034883076 - 200 Unità Allergan polvere per soluzione iniettabile, 2 flaconcini in vetro

AIC n. 034883088 - 200 Unità Allergan polvere per soluzione iniettabile, 3 flaconcini in vetro

AIC n. 034883090 - 200 Unità Allergan polvere per soluzione iniettabile, 6 flaconcini in vetro

12. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 29 marzo 2013

Rinnovo: 6 Luglio 2020

13. DATA DI REVISIONE DEL TESTO