

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BOTOX 50 unități Allergan pulbere pentru soluție injectabilă
BOTOX 100 unități Allergan pulbere pentru soluție injectabilă
BOTOX 200 unități Allergan pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

BOTOX 50 unități Allergan pulbere pentru soluție injectabilă
Toxină botulinică* de tip A 50 unități Allergan/flacon.

BOTOX 100 unități Allergan pulbere pentru soluție injectabilă
Toxină botulinică* de tip A 100 unități Allergan/flacon.

BOTOX 200 unități Allergan pulbere pentru soluție injectabilă
Toxină botulinică* de tip A 200 unități Allergan/flacon.

*din *Clostridium botulinum*

Unitățile de toxină botulinică nu sunt interschimbabile de la un medicament la altul.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.
Pulbere albă.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BOTOX este indicat pentru abordarea terapeutică a:

Afecțiunilor neurologice:

- **Spasticitate focală** asociată cu diformitate dinamică de picior „varus equin” cauzată de spasticitate **la pacienții copii și adolescenți cu paralizie cerebrală, care se pot deplasa**, cu vârsta de doi ani sau mai mari.
- **Spasticitate focală** a mâinii și a încheieturii mâinii la pacienții **adulți, după accident vascular cerebral.**
- **Spasticitate focală** a gleznei la pacienții **adulți, după accident vascular cerebral** (vezi pct. 4.4).
- **Blefarospasm, spasm hemifacial** și distonii focale asociate.

- **Distonie cervicală** (torticolis spasmodic).
- Ameliorarea simptomelor la adulții care îndeplinesc criteriile pentru **migrenă cronică** (cefalee timp de ≥ 15 zile pe lună, dintre care cel puțin 8 zile cu migrenă) la pacienți care au răspuns necorespunzător sau prezintă intoleranță la medicamentele profilactice pentru migrenă (vezi pct. 4.4).

Afecțiunilor vezicale:

- **Vezică hiperactivă idiopatică** cu simptome de incontinență urinară, în mod imperios și frecvent la pacienții adulți care au un răspuns necorespunzător sau prezintă intoleranță la medicamentele anticolinergice.
- Incontinență urinară la adulți cu **hiperactivitate a mușchiului detrusor de etiologie neurologică** care rezultă din vezică neurogenă ca urmare a leziunii stabile sub-cervicale a măduvei spinării sau sclerozei multiple.

Afecțiunilor pielii și anexelor pielii:

- Hiperhidroză primară severă persistentă la nivelul **axilelor**, care interferează cu activitățile de zi cu zi și este rezistentă la tratamentul topic.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Unitățile de toxină botulinică nu sunt interschimbabile de la un medicament la altul. Dozele recomandate în unități Allergan sunt diferite față de alte medicamente care conțin toxină botulinică.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară o ajustare specifică a dozelor pentru utilizarea la vârstnici. Stabilirea dozei inițiale trebuie să înceapă de la cea mai mică doză recomandată pentru indicația specificată. Pentru injecții repetate, se recomandă cea mai mică doză eficientă și cel mai lung interval clinic indicat între injecții. Pacienții vârstnici cu un istoric medical semnificativ și tratamente concomitente trebuie tratați cu precauție. Vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1 pentru informații suplimentare.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea BOTOX în tratamentul unor indicații individuale nu au fost stabilite la copii și adolescenții cu vârsta sub cele enumerate în tabelul de mai jos. Nu sunt disponibile date.

Blefarospasm/spasm hemifacial	12 ani
Distonie cervicală	12 ani
Spasticitate focală asociată cu paralizie cerebrală pediatrică	2 ani
Spasticitate a membrului superior și inferior asociată cu accident vascular cerebral	18 ani
Migrenă cronică (MC)	18 ani
Vezică hiperactivă (VHA) și hiperactivitate a mușchiului detrusor de etiologie neurologică (HDN)	18 ani
Hiperhidroză axilară primară	12 ani (experiență limitată la adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani)

Următoarele informații sunt importante:

Dacă sunt utilizate flacoane care conțin BOTOX cu concentrații diferite ca parte a unei singure proceduri de injecție, trebuie să se acorde atenție utilizării cantității corecte de solvent atunci când se reconstituie un anumit număr de unități per 0,1 ml. Cantitatea de solvent diferă între

**BOTOX 50 unități Allergan, BOTOX 100 unități Allergan și BOTOX 200 unități Allergan.
Fiecare seringă trebuie etichetată în mod corespunzător.**

BOTOX trebuie reconstituit numai cu soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Cantitatea corespunzătoare de solvent (vezi tabelul cu privire la diluare de mai jos) trebuie extrasă într-o seringă.

Acest medicament este destinat numai pentru o singură utilizare și orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

Pentru instrucțiuni privind utilizarea, manipularea și eliminarea flacoanelor, vă rugăm să consultați pct. 6.6.

Tabel cu privire la diluare pentru flacoane care conțin BOTOX 50, 100 și 200 unități Allergan pentru toate indicațiile, cu excepția afecțiunilor vezicale:

	Flacon a 50 de unități	Flacon a 100 de unități	Flacon a 200 de unități
Doză rezultată (unități per 0,1 ml)	Cantitate de solvent [soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)] adăugată în flaconul a 50 de unități	Cantitate de solvent [soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)] adăugată în flaconul a 100 de unități	Cantitate de solvent [soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)] adăugată în flaconul a 200 de unități
20 de unități	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 unități	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 unități	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 unități	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 unități	4 ml	8 ml	N/A

Vezi hiperactivă:

Se recomandă utilizarea unui flacon a 100 de unități sau a două flacoane a câte 50 de unități pentru facilitarea reconstituirii.

Instrucțiuni de diluare în cazul utilizării a două flacoane a câte 50 de unități:

Pulberea din fiecare dintre cele două flacoane BOTOX 50 de unități se reconstituie cu 5 ml de ser fiziologic 0,9% fără conservanți; flacoanele se rotesc ușor.

Se extrag 5 ml din fiecare flacon într-o singură seringă cu capacitatea de 10 ml.

Astfel va rezulta o seringă cu capacitatea de 10 ml conținând un total de 100 de unități de BOTOX reconstituit. A se utiliza imediat după reconstituirea în seringă. A se arunca orice ser fiziologic nefolosit.

Instrucțiuni de diluare în cazul utilizării unui flacon a 100 de unități:

Pulberea dintr-un flacon BOTOX 100 de unități se reconstituie cu 10 ml de ser fiziologic 0,9%, fără conservanți și se amestecă ușor.

Se extrag 10 ml din flacon într-o seringă cu capacitatea de 10 ml.

Astfel va rezulta o seringă cu capacitatea de 10 ml conținând un total de 100 de unități de BOTOX reconstituit. A se utiliza imediat după reconstituirea în seringă. A se arunca orice ser fiziologic nefolosit.

Instrucțiuni de diluare în cazul utilizării unui flacon a 200 de unități:

Pulberea dintr-un flacon BOTOX 200 de unități se reconstituie cu 8 ml de ser fiziologic 0,9%, fără conservanți și se amestecă ușor

Se extrag 4 ml din flacon într-o seringă cu capacitatea de 10 ml.

Se finalizează reconstituirea prin adăugarea a 6 ml de ser fiziologic 0,9% fără conservanți în seringă cu capacitatea de 10 ml și se amestecă ușor.

Astfel va rezulta o seringă cu capacitatea de 10 ml conținând un total de 100 de unități de BOTOX reconstituit. A se utiliza imediat după reconstituirea în seringă. A se arunca orice ser fiziologic nefolosit.

Acest medicament este destinat numai pentru o singură utilizare și orice cantitate de medicament reconstituit neutilizată trebuie eliminată.

Incontinentă urinară cauzată de hiperactivitate a mușchului detrusor de etiologie neurologică:
Se recomandă utilizarea unui flacon a 200 de unități sau a două flacoane a câte 100 de unități pentru facilitarea reconstituirii.

Instrucțiuni de diluare în cazul utilizării a patru flacoane a câte 50 de unități:

Pulberea din cele patru flacoane de BOTOX 50 de unități se reconstituie cu câte 3 ml de ser fiziologic 0,9% fără conservanți și se rotesc ușor flacoanele.

Se extrag 3 ml din primul flacon și 1 ml din al doilea flacon într-o seringă cu capacitatea de 10 ml.

Se extrag 3 ml din al treilea flacon și 1 ml din al patrulea flacon într-o a doua seringă cu capacitatea de 10 ml.

Se extrag cei 2 ml rămași din flaconul al doilea și al patrulea într-o a treia seringă cu capacitatea de 10 ml.

Se finalizează reconstituirea prin adăugarea a câte 6 ml de ser fiziologic 0,9% fără conservanți în fiecare din cele trei seringi cu capacitatea de 10 ml și se amestecă ușor.

Astfel vor rezulta trei seringi cu capacitatea de 10 ml conținând un total de 200 de unități de BOTOX reconstituit. A se utiliza imediat după reconstituirea în seringă. A se arunca orice ser fiziologic nefolosit.

Instrucțiuni de diluare în cazul utilizării a două flacoane a câte 100 de unități:

Pulberea din cele două flacoane de BOTOX 100 de unități se reconstituie cu câte 6 ml de ser fiziologic 0,9% fără conservanți și se rotesc ușor flacoanele.

Se extrag câte 4 ml din fiecare flacon în fiecare din cele două seringi cu capacitatea de 10 ml.

Se extrag cei 2 ml rămași din fiecare flacon într-o a treia seringă cu capacitatea de 10 ml.

Se finalizează reconstituirea prin adăugarea a câte 6 ml de ser fiziologic 0,9% fără conservanți în fiecare din cele trei seringi cu capacitatea de 10 ml și amestecați ușor.

Astfel vor rezulta trei seringi cu capacitatea de 10 ml conținând un total de 200 de unități de BOTOX reconstituit. A se utiliza imediat după reconstituirea în seringă. A se arunca orice ser fiziologic nefolosit.

Instrucțiuni de diluare în cazul utilizării unui flacon a 200 de unități:

Pulberea din flaconul de BOTOX 200 de unități se reconstituie cu 6 ml de ser fiziologic 0,9% fără conservanți și se rotește ușor flaconul.

Se extrag câte 2 ml din flacon în fiecare din cele trei seringi cu capacitatea de 10 ml.

Se finalizează reconstituirea prin adăugarea a câte 8 ml de ser fiziologic 0,9% fără conservanți în fiecare din seringile cu capacitatea de 10 ml și se amestecă ușor.

Astfel vor rezulta trei seringi cu capacitatea de 10 ml conținând un total de 200 de unități de BOTOX reconstituit. A se utiliza imediat după reconstituirea în seringă. A se arunca orice ser fiziologic nefolosit

Mod de administrare

Consultați recomandările specifice pentru fiecare indicație descrisă mai jos.

BOTOX trebuie administrat numai de medici cu calificare corespunzătoare și competență în tratament și în folosirea echipamentului necesar.

Valorile optime general valabile ale dozelor și numărul de locuri de injectare per mușchi nu au fost stabilite pentru toate indicațiile. În aceste cazuri, medicul trebuie prin urmare să elaboreze scheme individuale de tratament. Valorile optime ale dozelor trebuie stabilite treptat, dar doza maximă recomandată nu trebuie depășită.

AFECTIUNI NEUROLOGICE:

Spasticitate focală asociată cu paralizie cerebrală pediatrică

Ac recomandat:	Ac steril de calibru 23-26/0,60-0,45 mm
Recomandări de administrare:	A se administra ca doză divizată prin injecții unice în capetele median și lateral ale mușchiului gastrocnemian afectat.
Doza recomandată:	Hemiplegie: Doza inițială recomandată este de 4 unități/kg greutate corporală, în membrul afectat. Diplegie: Doza inițială recomandată este de 6 unități/kg greutate corporală împărțite între membrele afectate.
Doza maximă totală:	200 unități.
Informații suplimentare:	Îmbunătățirea clinică apare în general în decursul primelor două săptămâni după injecție. Dozele repetate trebuie administrate când efectul clinic al unei injecții anterioare se diminuează, dar nu mai des decât o dată la interval de trei luni. Poate fi posibil să se adapteze schema terapeutică pentru a obține un interval de cel puțin șase luni între sesiunile de tratament.

Spasticitate focală a membrului superior asociată cu accident vascular cerebral

Ac recomandat:	Ac steril de calibru 25, 27 sau 30. Lungimea acului trebuie stabilită pe baza localizării și profunzimii mușchiului.
Recomandări de administrare:	Poate fi utilă localizarea mușchilor implicați prin ghidaj electromiografic sau prin tehnici de stimulare nervoasă. Locurile multiple de injecție pot permite ca BOTOX să aibă un contact mai uniform cu zonele de inervare a mușchiului și sunt utile, în mod special, pentru mușchii mai mari.
Doza recomandată:	Doza exactă și numărul de locuri de injecție trebuie ajustate individual pe baza dimensiunii, numărului și localizării mușchilor implicați, a severității spasticității, a prezenței slăbiciunii locale a mușchiului și a răspunsului pacientului la tratamentul anterior.

În studii clinice controlate au fost administrate următoarele doze:

Mușchi	Doza totală; Număr de locuri
Flexorul profund al degetelor	15 – 50 unități; 1-2 locuri
Flexorul superficial al degetelor	15 – 50 unități; 1-2 locuri
Flexorul radial al carpului	15 – 60 unități; 1-2 locuri
Flexorul ulnar al carpului	10 – 50 unități; 1-2 locuri
Adductorul policelui	20 unități; 1-2 locuri
Flexorul lung al policelui	20 unități; 1-2 locuri

Doza maximă totală: În studii clinice controlate și deschise necontrolate au fost utilizate doze între 200 și 240 de unități, împărțite între

mușchii selectați la o sesiune de tratament dată. Reinjecțiile nu trebuie să aibă loc înainte de 12 săptămâni.

Informații suplimentare:

În studii clinice controlate pacienții au fost urmăriți timp de 12 săptămâni după o singură ședință de tratament. Îmbunătățirea tonusului muscular a avut loc în decurs de două săptămâni, cu efectul maxim observat între patru și șase săptămâni. Într-un studiu deschis necontrolat de continuare, la majoritatea pacienților s-a readministrat tratamentul după un interval de 12 până la 16 săptămâni, atunci când efectul asupra tonusului muscular se diminuase. La acești pacienți s-au administrat până la patru injecții, cu o doză maximă cumulativă de 960 de unități în interval de 54 de săptămâni. În cazul în care se consideră adecvat de către medicul curant, pot fi administrate doze repetate, atunci când efectul unei injecții anterioare s-a diminuat. Gradul și modelul de spasticitate musculară în momentul reinjecțiilor pot necesita modificări ale dozei de BOTOX și ale mușchilor care vor fi injectați. Trebuie utilizată cea mai scăzută doză eficace.

Spasticitate focală a membrului inferior asociată cu accident vascular cerebral

Ac recomandat:

Ac steril de calibru 25, 27 sau 30. Lungimea acului trebuie stabilită pe baza localizării și profunzimii mușchiului.

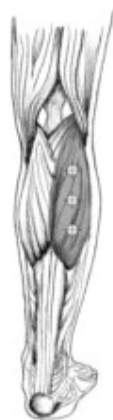
Recomandări de administrare:

Poate fi utilă localizarea mușchilor implicați prin ghidaj electromiografic sau prin tehnici de stimulare nervoasă. Locurile multiple de injectare pot permite ca BOTOX să aibă un contact mai uniform cu zonele de inervare a mușchiului și sunt utile, în mod special, pentru mușchii mai mari.

Următoarea diagramă indică locurile de injectare pentru spasticitatea membrului inferior la adulți:



Capătul median al mușchiului gastrocnemian



Capătul lateral al mușchiului gastrocnemian



Mușchiul solear



Mușchiul tibial posterior

Doza recomandată:

Doza recomandată pentru tratarea la adulți a spasticității membrului inferior care implică glezna este de 300 de unități împărțite între 3 mușchi.

Doze BOTOX per mușchi pentru spasticitatea membrului inferior la adulți:

Mușchi	Doza recomandată Doza totală; Număr de locuri
Gastrocnemian Capăt median Capăt lateral	75 unități; 3 locuri 75 unități; 3 locuri
Solear	75 unități; 3 locuri
Tibial posterior	75 unități; 3 locuri

Informații suplimentare: În cazul în care se consideră adecvat de către medicul curant, trebuie luată în considerare reinjectarea pacientului atunci când efectul clinic al injectării anterioare s-a diminuat, dar în general nu mai devreme de 12 săptămâni după injectarea precedentă.

Blefarospasm/spasm hemifacial

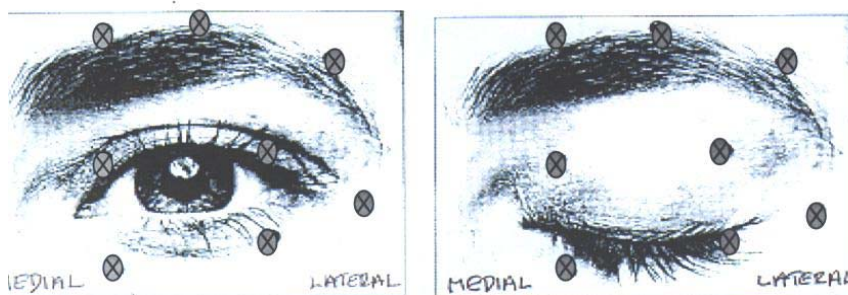
Ac recomandat: Ac steril de calibru 27-30 /0,40–0,30 mm.

Recomandări de administrare: Ghidajul electromiografic nu este necesar.

Doza recomandată: Doza inițială recomandată este de 1,25-2,5 unități injectate în mușchiul orbicular median și lateral al pleoapei superioare și în mușchiul orbicular lateral al pleoapei inferioare. De asemenea, injecția se poate administra în regiunile adiacente din zona sprâncenei, în mușchiul orbicular lateral și în zona facială superioară, în cazul în care spasmele din această regiune interferează cu vederea.

Doza maximă totală: Doza inițială nu trebuie să depășească 25 de unități pentru fiecare ochi. În abordarea terapeutică a blefarospasmului, doza totală nu trebuie să depășească 100 de unități, la interval de 12 săptămâni.

Informații suplimentare: Evitarea injectării în apropierea mușchiului ridicător al pleoapei superioare poate reduce complicația asociată ptozei. Evitarea injectărilor în partea mediană a pleoapei inferioare și astfel reducerea difuzării către orbicul inferior, poate reduce complicația asociată diplopiei. Următoarele diagrame indică locurile posibile de injectare:



În general, efectul inițial al injectărilor este observat în decurs de trei zile și atinge un maximum la una până la două săptămâni după tratament. Fiecare tratament durează aproximativ trei luni, după care procedura poate fi repetată în funcție de necesități. La sesiuni repetate de tratament, doza poate fi crescută până la de două ori, dacă răspunsul la tratamentul inițial este considerat insuficient. Cu toate acestea, se pare că există un beneficiu redus care se poate obține din injectarea a mai mult de 5 unități

per loc. În mod normal, printr-o administrare a tratamentului mai des decât o dată la trei luni, nu se obțin beneficii suplimentare.

Pacienții cu spasm hemifacial sau afecțiuni ale nervului cranian VII trebuie tratați ca în cazul blefarospasmului unilateral, alți mușchi faciali afectați fiind injectați în funcție de necesități.

Distonie cervicală

Ac recomandat: Ac de dimensiune corespunzătoare (de obicei de calibru 25-30/0,50–0,30 mm).

Recomandări de administrare: În studii clinice, tratamentul distoniei cervicale a inclus în mod tipic injectarea de BOTOX în mușchiul (mușchii) sternocleidomastoidian, ridicător al scapulei, scalen, splenius al capului, semispinal, longissimus și/sau trapez. Această listă nu este exhaustivă, deoarece oricare dintre mușchii responsabili pentru controlul poziției capului pot să fie implicați și să necesite prin urmare tratament.

Masa musculară și gradul de hipertrofie sau atrofie sunt factori care trebuie luați în considerare atunci când se selectează doza corespunzătoare. Modelele de activare musculară se pot schimba spontan în distonia cervicală, fără o schimbare în prezentarea clinică a distoniei.

În cazul oricărei dificultăți în izolarea mușchilor individuali, injectările trebuie efectuate sub asistență electromiografică.

Doza recomandată: Nu trebuie să se injecteze mai mult de 200 de unități pentru prima serie de tratament, cu ajustări la seriile ulterioare, în funcție de răspunsul inițial.

În studiile clinice inițiale controlate pentru stabilirea siguranței și eficacității pentru distonia cervicală, dozele de BOTOX reconstituit au variat de la 140 la 280 de unități. În studii mai recente, dozele au variat de la 95 la 360 de unități (cu o medie aproximativă de 240 de unități). Ca în cazul oricărui tratament medicamentos, stabilirea dozei administrate unui pacient care nu a mai fost tratat trebuie să înceapă de la cea mai mică doză eficace. Nu trebuie să se administreze mai mult de 50 de unități într-un singur loc. Nu trebuie să se administreze mai mult de 100 de unități în mușchiul sternocleidomastoidian. Pentru a minimiza incidența disfagiei, mușchiul sternocleidomastoidian nu trebuie injectat bilateral.

Doza maximă totală: Nu trebuie depășită o doză totală de 300 de unități într-o singură sesiune de tratament. Numărul optim de locuri de injectare depinde de dimensiunea mușchiului. Nu sunt recomandate intervale între administrările tratamentului mai mici de 10 săptămâni.

Informații suplimentare: Îmbunătățirea clinică apare în general în decursul primelor două săptămâni după injectare. Beneficiul clinic maxim este obținut, în general, la aproximativ șase săptămâni după injectare. Durata efectului benefic raportată în studiile clinice a arătat variații substanțiale (de la 2 la 33 de săptămâni), cu o valoare tipică de aproximativ 12 săptămâni.

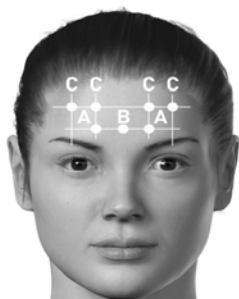
Migrenă cronică

Ac recomandat: Ac steril de calibru 30 și 0,5 inci

Recomandări de administrare Migrena cronică trebuie să fie diagnosticată de către neurologi experți în tratamentul migrenei cronice, iar BOTOX trebuie administrat exclusiv sub supravegherea acestora.

Injecțiile trebuie să fie împărțite de la un capăt la altul al celor 7 zone musculare specifice cap/gât, după cum se menționează în tabelul de mai jos. Un ac de 1 inci poate fi necesar pentru administrarea în regiunea gâtului la pacienții cu mușchi ai gâtului extrem de groși. Cu excepția mușchiiului procerus, care trebuie injectat într-un singur loc (linia mediană), toți mușchii trebuie să fie injectați bilateral, jumătate din numărul locurilor de injectare fiind situate pe partea stângă și jumătate pe partea dreaptă a capului și gâtului. Dacă există o localizare (localizări) predominantă(e) a (ale) durerii, injecțiile suplimentare pe una sau ambele părți pot fi administrate în până la 3 grupe musculare specifice (occipital, temporal și trapez), până la doza maximă per mușchi așa cum se arată în tabelul de mai jos.

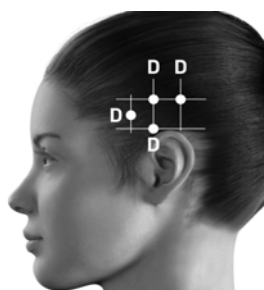
Următoarele diagrame indică locurile de injectare:



A. Corrugator:
5 U bilateral

B. Procerus: 5 U (un
loc de injectare)

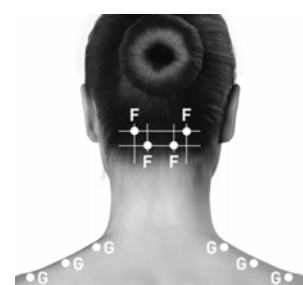
C. Frontal:
10 U bilateral



D. Temporal:
20 U bilateral



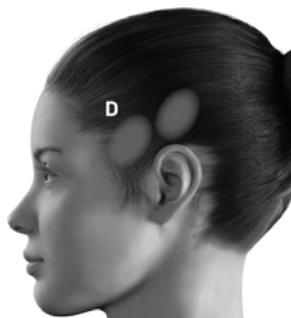
E. Occipital:
15 U bilateral



F. Grup muscular
paraspinal cervical:
10 U bilateral

G. Trapez: 15 U bilateral

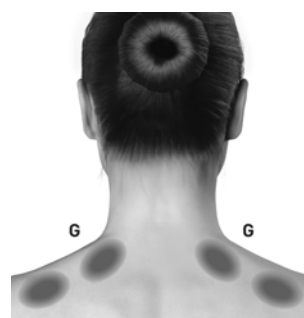
Următoarele diagrame indică grupele musculare recomandate pentru injecții suplimentare:



D. Temporal:
5 U/loc de injectare
(≤2 locuri adiționale)



E. Occipital:
5 U/loc de injectare
(≤2 locuri adiționale)



G. Trapez:
5 U/loc de injectare
(≤4 locuri adiționale)

Doza recomandată: 155 de unități până la 195 de unități administrate intramuscular, sub forma injecțiilor a 0,1 ml (5 unități) în 31 până la 39 de locuri.

Doze BOTOX per mușchi pentru migrena cronică:

	Doza recomandată
--	------------------

Zona capului/gâtului	Doza totală (număr de locuri)^a
Corrugator ^b	10 unități (2 locuri)
Procerus	5 unități (1 loc)
Frontal ^b	20 unități (4 locuri)
Temporal ^b	40 de unități (8 locuri) până la 50 de unități (până la 10 locuri)
Occipital ^b	30 de unități (6 locuri) până la 40 de unități (până la 8 locuri)
Grupul muscular paraspinal cervical ^b	20 unități (4 locuri)
Trapez ^b	30 de unități (6 locuri) până la 50 de unități (până la 10 locuri)
Intervalul valorilor dozelor totale:	155 de unități până la 195 de unități 31 până la 39 de locuri

^a1 loc de injectare i.m. = 0,1 ml = 5 unități BOTOX

^bDoză distribuită bilateral

Informații suplimentare: Schema recomandată pentru readministrarea tratamentului este o dată la interval de 12 săptămâni.

AFECTIUNI VEZICALE:

Pacienții nu trebuie să aibă o infecție de tract urinar în momentul tratamentului.

Trebuie administrate antibiotice profilactice cu 1-3 zile înainte de tratament, în ziua tratamentului și 1-3 zile după tratament.

Se recomandă ca pacienții să întrerupă tratamentul antiplachetar cu cel puțin 3 zile înainte de procedura de injectare. Este necesar ca pacienții tratați cu anticoagulante să fie monitorizați corespunzător pentru a reduce riscul de sângerare.

Pentru abordarea terapeutică a incontinenței urinare, BOTOX trebuie administrat de către medici care au experiență în evaluarea și tratamentul disfuncțiilor vezicale (de exemplu urologi).

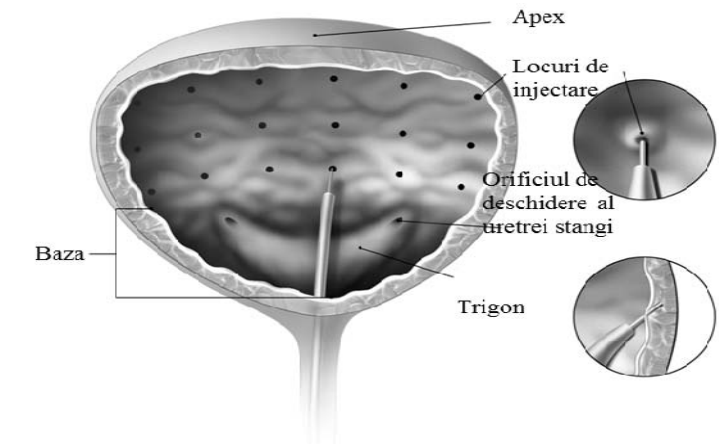
Vezică hiperactivă

Ac recomandat: Se poate folosi un cistoscop flexibil sau rigid. Acul de injectare trebuie să fie umplut (încărcat) cu aproximativ 1 ml de BOTOX reconstituit înainte de a începe injectările (în funcție de lungimea acului) pentru a îndepărta orice urmă de aer.

Recomandări de administrare: Înainte de injectare se poate folosi o instilare intravezicală de anestezic local diluat, cu sau fără sedare, în funcție de practica locală. Dacă se efectuează instilarea de anestezic local, vezica trebuie să fie drenată și irigată cu ser fiziologic steril înainte de următorii pași ai procedurii.

Soluția reconstituită de BOTOX (100 de unități/10 ml) este injectată în mușchiul detrusor prin intermediul unui cistoscop flexibil sau rigid, evitând trigonul și baza. Vezica trebuie să fie instilată cu suficient ser fiziologic pentru a obține o vizualizare adecvată pentru injectări, dar trebuie evitată hiperdistensia.

Acul trebuie inserat aproximativ 2 mm în detrusor și cele 20 de injectări a 0,5 ml fiecare (un volum total de 10 ml) trebuie să fie spațiate la aproximativ 1 cm una de alta (vezi figura de mai jos). Pentru injectarea finală, aproximativ 1 ml de ser fiziologic steril trebuie să fie administrat astfel încât întreaga doză să fie distribuită. După ce se fac injectările, serul fiziologic folosit pentru vizualizarea peretelui vezical nu trebuie drenat, pentru ca pacienții să își poată demonstra capacitatea de a goli vezica înainte de a părăsi clinica. Pacientul trebuie observat timp de cel puțin 30 de minute după injectare și până ce a avut loc o golire spontană.



Doza recomandată: Doza recomandată este de 100 de unități de BOTOX, ca injectări a câte 0,5 ml (5 unități) dintr-o parte în cealaltă a detrusorului, în 20 de locuri.

Informații suplimentare: Îmbunătățirea clinică poate avea loc în decurs de 2 săptămâni. Reinjectarea pacienților trebuie luată în considerare atunci când efectul clinic al injectării anterioare s-a diminuat [durata medie în studiile clinice de fază 3 a fost de 166 de zile (~24 de săptămâni)], dar nu mai devreme de 3 luni după injectarea vezicală precedentă.

Incontinență urinară cauzată de hiperactivitate a mușchiului detrusor de etiologie neurologică

Ac recomandat: Se poate folosi un cistoscop flexibil sau rigid. Acul de injectare trebuie să fie umplut (încărcat) cu aproximativ 1 ml înainte de a începe injectările (în funcție de lungimea acului) pentru a îndepărta orice urmă de aer.

Recomandări de administrare: Înainte de injectare se poate folosi fie o instilare intravezicală de anestezic diluat (cu sau fără sedare), fie anestezie generală, în funcție de practica locală. Dacă se efectuează instilarea de anestezic local, vezica trebuie să fie drenată și irigată cu ser fiziologic steril înainte de următorii pași ai procedurii de injectare.

Soluția reconstituită de BOTOX (200 de unități/30 ml) este injectată în mușchiul detrusor prin intermediul unui cistoscop flexibil sau rigid, evitând trigonul și baza. Vezica trebuie să fie instilată cu suficient ser fiziologic pentru a obține o vizualizare adecvată pentru injectări, dar trebuie evitată hiperdistensia.

Acul trebuie inserat aproximativ 2 mm în detrusor și cele 30 de injectări a 1 ml fiecare (un volum total de 30 ml) trebuie să fie spațiate la aproximativ 1 cm una de alta (vezi figura de mai sus). Pentru injectarea finală, aproximativ 1 ml de ser fiziologic normal steril trebuie să fie injectat astfel încât întreaga doză să fie distribuită. După ce se administrează injecțiile, serul fiziologic folosit pentru vizualizarea peretelui vezical trebuie drenat. Pacientul trebuie observat timp de cel puțin 30 de minute după injectare.

Doza recomandată: Doza recomandată este de 200 de unități de BOTOX, ca injectări a câte 1 ml (~6,7 unități) dintr-o parte în cealaltă a detrusorului, în 30 de locuri.

Informații suplimentare: Îmbunătățirea clinică are loc, în general, în decurs de 2 săptămâni. Reinjectarea pacienților trebuie luată în considerare atunci când efectul clinic al injectării anterioare s-a diminuat (durata medie în studiile clinice de fază 3 a fost de 256-295 de zile pentru BOTOX 200 de unități), dar nu mai devreme de 3 luni după injectarea vezicală precedentă.

AFECȚIUNI ALE PIELII ȘI ANEXELOR PIELII:

Hiperhidroză primară a axilelor

Ac recomandat: Ac steril de calibru 30

Recomandări de administrare: Zona de hiperhidroză poate fi conturată prin folosirea tehnicilor standard de colorare, de exemplu testul iod minor-amidon.

Doza recomandată: 50 de unități de BOTOX se injectează intradermic, distribuite uniform în locuri multiple, la aproximativ 1-2 cm unul de altul, în cadrul zonei de hiperhidroză a fiecărei axile.

Doza maximă totală: Nu pot fi recomandate alte doze decât 50 de unități per axilă. Injectările nu trebuie repetate mai des decât o dată la 16 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Informații suplimentare: Îmbunătățirea clinică apare, în general, în decursul primei săptămâni după injectare. Injectarea repetată de BOTOX poate fi administrată atunci când efectul clinic al injectării anterioare se diminuează, iar medicul curant consideră că este necesar.

TOATE INDICAȚIILE:

În caz de eșec al tratamentului după prima sesiune de tratament, și anume absența la o lună după injectare a unei îmbunătățiri clinice semnificative față de nivelul de referință, trebuie efectuate următoarele:

- Verificarea clinică, ce poate include examinarea electromiografică într-un cadru specializat, a acțiunii toxinei în mușchiul (mușchii) injectat (injectați);
- Analiza cauzei eșecului, de exemplu selectarea greșită a mușchilor care să fie injectați, doza insuficientă, tehnica deficitară de injectare, apariția unei contracturi fixe, mușchi antagoniști prea slabi, formarea de anticorpi care neutralizează toxina;
- Reevaluarea oportunității tratamentului cu toxină botulinică de tip A;
- În absența oricăror reacții adverse secundare primei sesiuni de tratament, se inițiază o a doua sesiune de tratament după cum urmează: i) se ajustează doza, luând în considerare analiza eșecului tratamentului anterior; ii) se efectuează EMG; și iii) se menține un interval de trei luni între două sesiuni de tratament.

În cazul unui eșec al tratamentului sau al unui efect diminuat ca urmare a injectărilor repetate trebuie întrebuintate metode alternative de tratament.

4.3 Contraindicații

BOTOX este contraindicat:

- la persoane cu o hipersensibilitate cunoscută la toxina botulinică de tip A sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- în prezența unei infecții la locul (locurile) propuse pentru injectare.

BOTOX pentru abordarea terapeutică a afecțiunilor vezicale este, de asemenea, contraindicat:

- la pacienții care au o infecție de tract urinar în momentul tratamentului;
- la pacienții cu retenție acută de urină în momentul tratamentului, care nu sunt cateterizați de rutină;
- la pacienții care nu doresc și/sau nu sunt capabili să înceapă cateterizarea după tratament, dacă aceasta este necesară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dozele recomandate și frecvența administrărilor de BOTOX nu trebuie să fie depășite din cauza potențialului de supradozaj, slăbiciune musculară exagerată, răspândire la distanță a toxinei și formare de anticorpi neutralizanți. Stabilirea dozei inițiale la pacienții care nu au mai fost tratați trebuie să ia în considerare cea mai mică doză recomandată pentru indicația specifică.

Medicii prescriptori și pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că reacțiile adverse pot apărea chiar dacă injecțiile anterioare au fost bine tolerate. Trebuie așadar manifestată prudență cu ocazia fiecărei administrări.

Au fost raportate reacții adverse legate de răspândirea toxinei la distanță de locul administrării (vezi pct. 4.8), uneori ducând la deces, care în unele cazuri s-a asociat cu disfagie, pneumonie și/sau slăbiciune semnificativă. Simptomele sunt în concordanță cu mecanismul de acțiune al toxinei botulinice și au fost raportate la câteva ore până la câteva săptămâni după injecție. Riscul de apariție a simptomelor este probabil cel mai mare la pacienții care au afecțiuni de fond și comorbidități care i-ar predispuce la aceste simptome, inclusiv copiii, adolescenții și adulții tratați pentru spasticitate, la care se administrează doze mari.

De asemenea, pacienții tratați cu doze din intervalul terapeutic pot să prezinte o slăbiciune musculară exagerată.

Trebuie luate în considerare implicațiile risc-beneficiu pentru fiecare pacient în parte înainte de inițierea tratamentului cu BOTOX.

Disfagia a fost raportată, de asemenea, ca urmare a injecțiilor în alte locuri decât musculatura cervicală (vezi pct. 4.4 „distonia cervicală”).

BOTOX trebuie utilizat numai cu extremă prudență și sub supraveghere atentă la pacienții cu dovezi subclinice sau clinice de transmitere neuromusculară deficientă (de exemplu miastenia gravis sau sindromul Lambert-Eaton), la pacienții cu boli periferice neuropatice motorii (de exemplu scleroza laterală amiotrofică sau neuropatia motorie) și la pacienții cu tulburări neurologice preexistente. Asemenea pacienți pot avea o sensibilitate crescută la medicamente cum este BOTOX, chiar la doze terapeutice, care pot duce la o slăbiciune musculară excesivă și au un risc crescut de efecte sistemice semnificative clinic, inclusiv disfagie severă și insuficiență respiratorie. La acești pacienți, medicamentul care conține toxina botulinică trebuie utilizat sub supravegherea specialistului și trebuie administrat numai dacă se consideră că beneficiul tratamentului depășește riscul. Pacienții cu un istoric de disfagie și aspirație trebuie tratați cu extremă prudență.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă apar tulburări la înghițire, vorbire sau respirație.

Ca în cazul oricărui tratament cu potențial de a le permite pacienților anterior sedentari să își reia activitățile, pacientul sedentar trebuie să fie avertizat să își reia activitatea în mod progresiv.

Anatomia relevantă și orice schimbări ale anatomiei din cauza unor proceduri chirurgicale anterioare, trebuie să fie înțelese înainte de a administra BOTOX, iar injecția în structuri anatomice vulnerabile trebuie să fie evitată.

Pneumotoraxul asociat cu procedura de injecție a fost raportat ca urmare a administrării BOTOX în regiuni adiacente toracelui. Precauția este justificată atunci când se injectează în apropierea plămânului (în special apexurile) sau a altor structuri anatomice vulnerabile.

Reacții adverse grave, inclusiv rezultate fatale, au fost raportate la pacienții cărora li s-au administrat injecții cu BOTOX, în afara indicațiilor aprobate oficial, direct în glandele salivare, în regiunea oro-linguală-faringiană, esofag și stomac. Unii pacienți aveau disfagie preexistentă sau o slăbiciune semnificativă.

Reacții de hipersensibilitate grave și/sau imediate au fost raportate rar, inclusiv anafilaxia, boala serului, urticaria, edemul țesuturilor moi și dispneea. Unele dintre aceste reacții au fost raportate ca urmare a utilizării BOTOX fie singur, fie cocomitent cu alte medicamente care induc reacții similare. Dacă o asemenea reacție are loc, injecțiile ulterioare cu BOTOX trebuie întrerupte și trebuie instituit imediat un tratament medical adecvat, cum este administrarea de adrenalină. A fost raportat un caz de anafilaxie în care pacientul a decedat după ce i s-a administrat BOTOX diluat în mod necorespunzător cu 5 ml de lidocaină 1%.

Ca în cazul oricărei administrări injectabile, pot apărea reacții adverse legate de procedură. O injecție ar putea duce la infecție localizată, durere, inflamație, parestezie, hipoestezie, sensibilitate, edem, eritem și/sau sângerare/echimoză. Durerea și/sau anxietatea legată de ac pot duce la reacții vasovagale, de exemplu sincopă, hipotensiune arterială etc.

Trebuie luate precauții atunci când BOTOX este administrat în prezența inflamației la locul (locurile) propus(e) pentru injectare sau când slăbiciunea excesivă sau atrofia sunt prezente în mușchiul țintă. De asemenea, trebuie manifestată prudență atunci când BOTOX este utilizat pentru tratamentul pacienților cu boli care implică neuropatie motorie periferică (de exemplu scleroza laterală amiotrofică sau neuropatia motorie).

Au existat, de asemenea, raportări de reacții adverse ca urmare a administrării de BOTOX implicând sistemul cardiovascular, inclusiv aritmie și infarct miocardic, unele cu rezultate fatale. Unii dintre acești pacienți prezentau factori de risc, inclusiv boli cardiovasculare.

Un nou episod convulsiv sau convulsii recurente au fost raportate, de regulă, la pacienții predispuși la aceste evenimente. Relația exactă a acestor reacții cu injectarea de toxină botulinică nu a fost stabilită. Raportările la copii au fost predominant raportări de la pacienți cu paralizie cerebrală tratați pentru spasticitate.

Formarea de anticorpi neutralizanți pentru toxina botulinică de tip A poate reduce eficacitatea tratamentului cu BOTOX prin inactivarea activității biologice a toxinei. Rezultatele unora dintre studii sugerează că administrările de BOTOX la intervale mai frecvente sau utilizarea de doze mai mari duc la o incidență mai mare a formării de anticorpi. Atunci când este cazul, potențialul de formare a anticorpilor poate fi minimalizat prin injectarea celei mai mici doze eficiente, la cel mai lung interval clinic indicat între injecții.

Fluctuațiile clinice în timpul utilizării repetate de BOTOX (la fel ca în cazul tuturor toxinelor botulinice) pot fi determinate de diferitele proceduri de reconstituire a flacoanelor, de intervalele dintre injecții, de mușchii la nivelul cărora se face administrarea și de valorile de potență ușor diferite, date de metodele de testare biologică folosite.

Utilizarea la copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea BOTOX pentru alte indicații decât cele descrise pentru copii și adolescenți la pct. 4.1 nu au fost stabilite. Raportări ulterioare introducerii pe piață despre posibila răspândire la distanță a toxinei au fost foarte rar raportate la copiii și adolescenții cu comorbidități, predominant cu paralizie cerebrală. În general, doza utilizată în aceste cazuri a fost mai mare decât cea recomandată (vezi pct. 4.8).

Au existat rare raportări spontane de deces asociate uneori cu pneumonia de aspirație la copiii cu paralizie cerebrală severă după tratamentul cu toxină botulinică, inclusiv ca urmare a utilizării în afara indicațiilor aprobate oficial (de exemplu administrarea în zona gâtului). Trebuie aplicată precauție

maximă atunci când sunt tratați pacienți pediatrici care au o debilitate neurologică semnificativă, disfagie ori au un istoric recent de pneumonie de aspirație sau boală pulmonară. La pacienții cu o stare de sănătate de fond precară tratamentul trebuie administrat numai dacă se consideră că beneficiul potențial pentru pacient depășește riscurile.

AFECTIUNI NEUROLOGICE:

Spasticitatea focală asociată cu paralizie cerebrală pediatrică și spasticitate a gleznei, mâinii și încheieturii mâinii la pacienții adulți după accident vascular cerebral

BOTOX este un tratament al spasticității focale care a fost studiat doar în asocieră cu standardele uzuale ale schemelor terapeutice și nu este destinat a fi un înlocuitor al acestor modalități de tratament. Este puțin probabil ca BOTOX să fie eficace în îmbunătățirea gamei de mișcări la nivelul unei articulații afectate de o contractură fixă.

BOTOX nu trebuie utilizat în tratamentul spasticității focale a gleznei la pacienții adulți după accident vascular cerebral dacă nu se așteaptă ca reducerea tonusului muscular să ducă la o îmbunătățire a funcției (de exemplu ameliorarea mersului) sau la o îmbunătățire a simptomelor (de exemplu reducerea durerii) sau să ușureze îngrijirea acestora. În plus, îmbunătățirea funcției active poate fi limitată dacă tratamentul cu BOTOX este început la mai mult de 2 ani după accidentul vascular cerebral sau la pacienți cu spasticitate mai puțin severă a gleznei [Scala Ashworth modificată (MAS) <3].

Trebuie manifestată prudență atunci când sunt tratați pacienții adulți cu spasticitate după accident vascular cerebral care pot avea un risc crescut de cădere.

BOTOX trebuie utilizat cu precauție pentru tratamentul spasticității focale a gleznei la pacienții vârstnici după accident vascular cerebral cu comorbidități semnificative, iar tratamentul trebuie să fie început numai dacă se consideră că beneficiul tratamentului depășește riscul potențial.

BOTOX trebuie utilizat pentru tratamentul spasticității membrului inferior după accident vascular cerebral numai în urma evaluării făcute de profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a reabilitării pacienților după accident vascular cerebral.

Ulterior introducerii pe piață au existat raportări de deces (uneori asociate cu pneumonia de aspirație) și despre posibila răspândire la distanță a toxinei la copiii și adolescenții cu comorbidități, predominant cu paralizie cerebrală, după tratamentul cu toxină botulinică. Vezi atenționările de la pct. 4.4, „Utilizarea la copii și adolescenți”.

Blefarospasm

Reducerea frecvenței clipirii ca urmare a injectării de toxină botulinică în mușchiul orbicular poate să ducă la expunere corneană, defect epitelial persistent și ulceratie corneană, în special la pacienții cu afecțiuni ale nervului VII. Trebuie efectuată o testare atentă a sensibilității corneene la pacienții cu intervenții chirurgicale anterioare la nivelul ochilor; de asemenea, trebuie evitată injectarea în zona pleoapei inferioare pentru a preveni apariția ectropionului și va fi administrat un tratament susținut al oricărui defect epitelial. Acest lucru poate necesita administrarea de picături de protecție, unguente, purtarea de lentile de contact moi terapeutice sau închiderea ochiului prin acoperire sau alte mijloace.

Echimoza apare cu ușurință în țesuturile moi ale pleoapei. Aceasta poate fi minimalizată prin aplicarea unei presiuni ușoare la locul de injectare imediat după injectare.

Din cauza activității anticolinergice a toxinei botulinice, trebuie manifestată prudență atunci când sunt tratați pacienți cu risc de glaucom cu unghi închis, inclusiv pacienți cu unghiuri înguste anatomic.

Distonie cervicală

Pacienții cu distonie cervicală trebuie informați despre posibilitatea de a prezenta disfagie care poate fi foarte moderată, dar poate fi severă. Disfagia poate persista timp de două până la trei săptămâni după injectare, dar s-a raportat o durată de până la cinci luni după injectare. Ca urmare a disfagiei, există

potențial de aspirație, dispnee și, ocazional, necesitatea de alimentare prin sondă. În cazuri rare, s-a raportat disfagie, urmată de pneumonie de aspirație și deces.

Limitarea dozei injectate în mușchiul sternocleidomastoidian la mai puțin de 100 de unități ar putea reduce incidența disfagiei. S-a raportat că pacienții cu mase musculare ale gâtului mai mici sau pacienții cărora li se administrează injecții bilaterale în mușchiul sternocleidomastoidian prezintă un risc mai mare de disfagie.

Disfagia poate fi atribuită răspândirii toxinei în musculatura esofagiană. Injecțiile în mușchiul ridicător al scapulei pot fi asociate cu un risc crescut de infecție respiratorie superioară și disfagie.

Disfagia poate contribui la consumul scăzut de mâncare și apă, care duce la scădere în greutate și deshidratare. Pacienții cu disfagie subclinică pot avea un risc crescut de a prezenta disfagie mai severă ca urmare a injectării cu BOTOX.

Migrenă cronică

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite în profilaxia cefaleei la pacienții cu migrenă episodică (cefalee < 15 zile pe lună) sau cu cefalee tensiogenă. Siguranța și eficacitatea BOTOX la pacienții cu durere de cap cauzată de abuzul de medicamente (durere de cap secundară) nu a fost studiată.

AFECTIUNI VEZICALE:

Trebuie manifestată prudența medicală corespunzătoare atunci când se efectuează o cistoscopie.

La pacienții care nu sunt cateterizați, volumul urinar rezidual după golire trebuie evaluat în decursul primelor 2 săptămâni după tratament și periodic, conform indicațiilor medicale, până la 12 săptămâni. Pacienții trebuie să fie instruiți să își contacteze medicul dacă resimt dificultăți la golire, întrucât cateterizarea poate fi necesară.

Veziță hiperactivă

Bărbații cu veziță hiperactivă și semne sau simptome de obstrucție urinară nu trebuie tratați cu BOTOX.

Incontinență urinară cauzată de hiperactivitate a mușchiului detrusor de etiologie neurologică

Poate să apară disreflexie autonomă asociată cu procedura. Poate să fie necesară asistență medicală promptă.

AFECTIUNI ALE PIELII ȘI ANEXELOR PIELII:

Hiperhidroză primară a axilelor

Istoricul medical și examinarea fizică, împreună cu investigații suplimentare specifice după cum este necesar, trebuie efectuate pentru a exclude cauzele potențiale ale hiperhidrozei secundare (de exemplu hipertiroidismul, feocromocitomul). Aceste măsuri sunt necesare pentru evitarea tratamentului simptomatic al hiperhidrozei fără diagnosticul și/sau tratamentul bolii preexistente.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Teoretic, efectul toxinei botulinice poate să fie potențat de antibioticele aminoglicozide sau de spectinomycină ori de alte medicamente care interferează cu transmiterea neuromusculară (de exemplu substanțe cu efect de blocare neuromusculară).

Efectul administrării de diferite serotipuri de neurotoxină botulinică în același timp sau la interval de câteva luni unele de altele nu este cunoscut. Slăbiciunea neuromusculară marcată poate fi exacerbată de administrarea altei toxine botulinice înainte de dispariția efectelor celei administrate anterior.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu au fost raportate interacțiuni cu semnificație clinică.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea toxinei botulinice de tip A la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. BOTOX nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu există informații dacă BOTOX se excretă în laptele uman. Nu se recomandă utilizarea BOTOX în timpul alăptării.

Fertilitatea

Datele privind efectele asupra fertilității provenite din utilizarea toxinei botulinice de tip A la femeile aflate la vârsta fertilă sunt insuficiente. Studiile efectuate la șobolani masculi și femele au evidențiat scăderi ale fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, BOTOX poate provoca astenie, slăbiciune musculară, amețeală și tulburări de vedere, care ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Generale

În studii clinice controlate, reacțiile adverse considerate de către investigatori ca fiind legate de administrarea BOTOX au fost raportate la 35% din pacienții cu blefarospasm, 28% din pacienții cu distonie cervicală, 17% din pacienții cu paralizie cerebrală pediatrică, 11% din pacienții cu hiperhidroză primară a axilelor, 16% din pacienții cu spasticitate focală a membrului superior asociată cu accident vascular cerebral și la 15% din pacienții cu spasticitate focală a membrului inferior asociată cu accident vascular cerebral. În studii clinice pentru vezică hiperactivă, incidența a fost de 26% în cazul primului tratament și de 22% în cazul celui de al doilea tratament. În studii clinice pentru incontinență urinară cauzată de hiperactivitate a mușchiului detrusor de etiologie neurologică, incidența a fost de 32% la primul tratament și a scăzut la 18% la al doilea tratament. În studii clinice pentru migrenă cronică, incidența a fost de 26% la primul tratament și a scăzut la 11% la al doilea tratament.

În general, reacțiile adverse apar în decursul primelor câteva zile după injectare și, deși sunt în general tranzitorii, pot avea o durată de câteva luni sau, în cazuri rare, mai lungă.

Slăbiciunea musculară locală reprezintă acțiunea farmacologică așteptată a toxinei botulinice în țesutul muscular. Cu toate acestea, a fost raportată slăbiciunea mușchilor adiacenți și/sau a mușchilor aflați la distanță de locul injectării.

Așa cum este de așteptat în cazul oricărei proceduri de injectare, durerea localizată, inflamația, parestezia, hipoestezia, sensibilitatea, umflarea/edemul, eritemul, infecția localizată, sângerarea și/sau echimozele au fost asociate cu injectarea. Durerea și/sau anxietatea legată de ac au dus la reacții vasovagale, inclusiv hipotensiune arterială simptomatică tranzitorie și sincopă. Febra și simptomele de tip gripal au fost raportate, de asemenea, după injectarea de toxină botulinică.

Aceste reacții adverse sunt clasificate în următoarele categorii, în funcție de frecvența cu care apar:

Foarte frecvente	afectează mai mult de 1 utilizator
------------------	------------------------------------

	din 10
Frecvente	afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
Mai puțin frecvente	afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
Rare	afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
Foarte rare	afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000

Mai jos sunt enumerate reacțiile adverse care variază în funcție de regiunea corpului unde este injectat BOTOX.

AFEȚIUNI NEUROLOGICE:

Spasticitate focală asociată cu paralizie cerebrală pediatrică

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție virală, infecție a urechii	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, tulburări ale mersului, parestezie	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecii	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie, slăbiciune musculară, durere la nivelul extremităților	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Incontinență urinară	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cădere	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Indispoziție, durere la locul injectării, astenie	Frecvente

Spasticitate focală a membrului superior asociată cu accident vascular cerebral

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Tulburări psihice	Depresie, insomnie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Hipertonie	Frecvente
	Hipoestezie, cefalee, parestezie, lipsă de coordonare, amnezie	Mai puțin frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață, parestezie orală	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoză, purpură	Frecvente
	Dermatită, prurit, erupție	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere la nivelul extremităților, slăbiciune musculară	Frecvente
	Artralgie, bursită	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul injectării, febră, simptome de tip gripal, hemoragie la locul injectării, iritație la locul injectării	Frecvente

	Astenie, durere, hipersensibilitate la locul injectării, indispoziție, edem periferic	Mai puțin frecvente
--	---	---------------------

Unele dintre reacțiile mai puțin frecvente pot să aibă legătură cu boala.

Spasticitate focală a membrului inferior asociată cu accident vascular cerebral

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, rigiditate musculoscheletală	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Frecvente

În studiile clinice în care pacienții au fost tratați pentru spasticitate a membrului inferior, incidența căderii a fost de 5,9% în grupul de tratament cu BOTOX și de 5,3% în grupul la care s-a administrat placebo.

Nu a fost observată nicio modificare în profilul general de siguranță după repetarea dozelor.

Blefarospasm, spasm hemifacial și distonii asociate

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală, pareză facială, paralizie facială	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Ptoză palpebrală	Foarte frecvente
	Keratită punctată, lagofthalmie, xeroftalmie, fotofobie, iritație oculară, creștere a lăcrimării	Frecvente
	Keratită, ectropion, diplopie, entropion, tulburări de vedere, vedere încețoșată	Mai puțin frecvente
	Edem palpebral	Rare
	Keratită ulcerativă, leziune epitelială corneană, perforație corneană	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Echimoză	Frecvente
	Erupție/dermatită	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Iritație/edem facial	Frecvente
	Oboseală	Mai puțin frecvente

Distonie cervicală

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Infecții și infestări	Rinită, infecție a tractului respirator superior	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală, hipertonie, hipoestezie, somnolență, durere de cap	Frecvente
Tulburări oculare	Diplopie, ptoză palpebrală	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee, disfonie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Disfagie	Foarte frecvente
	Xerostomie, greață	Frecvente

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Slăbiciune musculară	Foarte frecvente
	Rigiditate musculoscheletală, febră musculară	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere	Foarte frecvente
	Astenie, simptome de tip gripal, indispoziție	Frecvente
	Febră	Mai puțin frecvente

Migrenă cronică

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, migrenă, pareză facială	Frecvente
Tulburări oculare	Ptoză palpebrală	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupție	Frecvente
	Durere la nivelul pielii	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere la nivelul gâtului, mialgie, durere musculoscheletală, rigiditate musculoscheletală, spasme musculare, tensiune musculară, slăbiciune musculară	Frecvente
	Durere de maxilar	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul injectării	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Disfagie	Mai puțin frecvente

Rata de întrerupere a tratamentului cauzată de reacții adverse în aceste studii de fază 3 a fost de 3,8% pentru BOTOX față de 1,2% pentru placebo.

AFECȚIUNI VEZICALE:

Vezică hiperactivă

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Infecții și infestări	Infecții de tract urinar	Foarte frecvente
	Bacteriurie	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Disurie	Foarte frecvente
	Retenție urinară, volum urinar rezidual*, polachiurie, leucociturie	Frecvente

*volum urinar rezidual (VUR) mare după golire, care nu necesită cateterizare

Reacțiile adverse legate de procedură care au apărut frecvent au fost disuria și hematuria.

Cateterizarea intermitentă sterilă a fost inițiată la 6,5% din pacienți ca urmare a tratamentului cu BOTOX 100 de unități, față de 0,4% în grupul la care s-a administrat placebo.

Din 1242 de pacienți incluși în studii clinice controlate cu placebo, 41,4% din pacienți (n = 514) aveau vârsta ≥ 65 ani și 14,7% (n = 182) aveau vârsta ≥ 75 ani. Nu s-a observat nicio diferență generală în profilul de siguranță ca urmare a tratamentului cu BOTOX între pacienții cu vârsta ≥ 65 ani în comparație cu pacienții cu vârsta < 65 ani în aceste studii, cu excepția infecției de tract urinar, a cărei incidență a fost mai mare la pacienții mai în vârstă, atât în grupul placebo, cât și în grupul de tratament BOTOX, în comparație cu pacienții mai tineri.

Nu a fost observată nicio modificare în profilul general de siguranță după repetarea dozelor.

Incontinență urinară cauzată de hiperactivitate a mușchiului detrusor de etiologie neurologică

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Infecții și infestări	Infecții de tract urinar	Foarte frecvente
Tulburări psihice	Insomnie	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Constipație	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Slăbiciune musculară, spasm muscular	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Retenție de urină	Foarte frecvente
	Hematurie*, disurie*, diverticul vezical	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală, tulburări de mers	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Disreflexie autonomă*, cădere	Frecvente

* reacții adverse legate de procedură

În studiile clinice, infecția de tract urinar a fost raportată la 49,2% din pacienții tratați cu 200 de unități de BOTOX și la 35,7% din pacienții la care s-a administrat placebo (53,0% din pacienții cu scleroză multiplă tratați cu BOTOX 200 de unități, față de 29,3% în grupul la care s-a administrat placebo; 45,4% din pacienții cu leziune a măduvei spinării tratați cu BOTOX 200 de unități față de 41,7% cu placebo). Retenția de urină a fost raportată la 17,2% din pacienții tratați cu 200 de unități de BOTOX și la 2,9% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo (28,8% din pacienții cu scleroză multiplă tratați cu BOTOX 200 de unități față de 4,5% în grupul la care s-a administrat placebo; 5,4% din pacienții cu leziune a măduvei spinării tratați cu BOTOX 200 de unități față de 1,4% în grupul la care s-a administrat placebo).

Nu a fost observată nicio modificare în tipul de reacții adverse după repetarea dozelor.

Nu a fost observată nicio diferență privind rata anualizată a exacerbării sclerozei multiple (SM) (și anume reacții adverse privind exacerbarea SM per pacient-an) (BOTOX=0,23, placebo=0,20) la pacienții cu SM înrolați în studiile pivotale.

Între pacienții care nu au fost cateterizați la momentul de referință înainte de tratament, cateterizarea a fost inițiată la 38,9% după tratamentul cu BOTOX 200 de unități față de 17,3% în grupul la care s-a administrat placebo.

AFECTIUNI ALE PIELII ȘI ANEXELOR PIELII:

Hiperhidroză primară a axilelor

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, parestezie	Frecvente
Tulburări vasculare	Bufeuri	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză (transpirație non-axilară), miros anormal al pielii, prurit, noduli subcutanați, alopecie	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere la nivelul extremităților	Frecvente
	Slăbiciune musculară, mialgie, artropatie	Mai puțin frecvente

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul injectării	Foarte frecvente
	Durere, edem la locul injectării, hemoragie la locul injectării, hipersensibilitate la locul injectării, iritație la locul injectării, astenie, reacții la locul injectării	Frecvente

În abordarea terapeutică a hiperhidrozei axilare primare, creșterea incidenței transpirației non-axilare a fost raportată la 4,5% din pacienți în decurs de 1 lună după injectare și nu a arătat niciun model cu privire la locurile anatomice afectate. Remiterea a fost observată la aproximativ 30% din pacienți, în decurs de patru luni.

Slăbiciunea la nivelul brațului a fost raportată, de asemenea, mai puțin frecvent (0,7%) și a fost moderată, tranzitorie, nu a necesitat tratament și s-a recuperat fără sechele. Această reacție adversă poate fi legată de tratament, de tehnica de injectare sau de ambele. În cazul reacțiilor mai puțin frecvente de slăbiciune musculară, poate fi avută în vedere o examinare neurologică. În plus, o reevaluare a tehnicii de injectare înainte de administrările ulterioare este recomandabilă, pentru a asigura localizarea intradermică a injectărilor.

Într-un studiu necontrolat de siguranță a BOTOX-ului (50 de unități per axilă) efectuat la copii și adolescenți cu vârsta de 12 până la 17 ani (n=144), reacțiile adverse care au apărut la mai mult decât un singur pacient (2 pacienți pentru fiecare) au inclus durere la locul injectării și hiperhidroză (transpirație non-axilară).

Informații suplimentare

Următoarea listă include reacțiile adverse la medicament sau alte reacții adverse relevante din punct de vedere medical care au fost raportate după introducerea pe piață a medicamentului și se pot adăuga celor prezentate la pct. 4.4 (Atenționări și precauții speciale pentru utilizare) și pct. 4.8 (Reacții adverse);

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie, angioedem, boala serului, urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie
Tulburări ale sistemului nervos	Plexopatie brahială, disfonie, disartrie, pareză facială, hipoestezie, slăbiciune musculară, miastenia gravis, neuropatie periferică, parestezie, radiculopatie, convulsii, sincopă, paralizie facială
Tulburări oculare	Glaucom cu unghi închis (în cazul tratamentului pentru blefarospasm), strabism, vedere încețoșată, tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Hipoacuzie, tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Aritmie, infarct miocardic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Pneumonie de aspirație (uneori cu evoluție letală), dispnee, detresă respiratorie, insuficiență respiratorie
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, diaree, constipație, xerostomie, disfagie, greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie, dermatită psoriaziformă, eritem polimorf, hiperhidroză, madaroză, prurit, erupție
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Atrofie musculară, mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Atrofie de denervare, stare generală de rău, febră

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu BOTOX este un termen relativ și depinde de doză, de locul de injectare și de proprietățile țesutului subiacent. Nu au fost observate cazuri de toxicitate sistemică rezultând din injectarea accidentală de BOTOX. Dozele excesive pot produce paralizie neuromusculară locală sau la distanță, generalizată și profundă.

Nu au fost raportate cazuri de ingestie de BOTOX.

Semnele și simptomele de supradozaj nu sunt aparente imediat după injectare. În cazul în care are loc injectarea sau ingestia accidentală sau este suspectat supradozajul, pacientul trebuie să fie monitorizat medical timp de câteva săptămâni pentru semne și simptome progresive de slăbiciune musculară, ce ar putea fi locală sau la distanță de locul injectării, care poate include ptoză, diplopie, disfagie, disartrie, slăbiciune generalizată sau insuficiență respiratorie. Acești pacienți trebuie avuți în vedere pentru evaluarea medicală ulterioară și tratament medical corespunzător instituit imediat, care ar putea include spitalizarea.

Dacă este afectată musculatura orofaringelui și esofagului, poate surveni aspirația, care poate duce la dezvoltarea pneumoniei de aspirație. Dacă mușchii respiratori devin paralizați sau suficient de slăbiți, intubația și respirația asistată vor fi necesare până la momentul recuperării și poate fi implicată necesitatea unei traheostomii și ventilația mecanică prelungită, în plus față de alte măsuri generale de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte relaxante musculare, agenți cu acțiune periferică, codul ATC: M03A X01

Mecanism de acțiune

Toxina botulinică de tip A blochează eliberarea periferică a acetilcolinei la capetele nervoase colinergice presinaptice prin clivarea SNAP-25, o proteină esențială în cuplarea cu succes și eliberarea acetilcolinei din veziculele situate la nivelul terminațiilor nervoase.

Efect farmacodinamic

După injectare, există o legare inițială rapidă a toxinei cu afinitate crescută pentru receptorii celulari specifici de suprafață. Aceasta este urmată de transferul toxinei prin membrana plasmatică prin endocitoză mediată de receptori. În final, toxina este eliberată în citosol. Acest din urmă proces este însoțit de inhibarea progresivă a eliberării acetilcolinei, semnele clinice sunt evidente în decurs de 2-3 zile, cu un efect maxim observat în decurs de 5-6 săptămâni de la injectare.

Recuperarea după injectarea intramusculară are loc, în mod normal, în decurs de 12 săptămâni de la injectare, pe măsură ce terminațiile nervoase se refac și se reconectează cu butonii terminali. După injectarea intradermică, unde ținta sunt glandele sudoripare ecrine, efectul a avut o durată în medie de 7,5 luni după prima injectare la pacienții tratați cu 50 de unități per axilă. Cu toate acestea, la 27,5% dintre pacienți durata acestui efect a fost de 1 an sau mai mare. Recuperarea terminațiilor nervoase simpatice care inervează glandele sudoripare după injectarea intradermică cu BOTOX nu a fost studiată.

Ca urmare a injectării în detrusor, BOTOX influențează căile eferente ale activității detrusorului prin inhibarea eliberării acetilcolinei. În plus, BOTOX poate inhiba neurotransmițătorii aferenți și căile senzoriale.

Eficacitate și siguranță clinică

AFECTIUNI NEUROLOGICE:

Spasticitate focală a membrului inferior asociată cu accident vascular cerebral

Un studiu clinic dublu orb, controlat placebo, randomizat, multicentric, de fază 3 a fost condus la pacienți adulți după accident vascular cerebral cu spasticitate a membrului inferior afectând glezna. Un total de 120 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie BOTOX (n=58) (doza totală 300 de unități), fie placebo (n=62). Acest studiu a fost condus exclusiv la pacienți japonezi cu scala Ashworth modificată (MAS) ≥ 3 , care se aflau în medie la 6,5 ani după accidentul vascular cerebral.

În ceea ce privește criteriul principal de evaluare, a fost observată o îmbunătățire semnificativă în comparație cu placebo pentru o schimbare globală față de momentul de referință până la săptămâna 12 în scorul MAS al gleznei, care a fost calculat pe baza evaluării ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC). De asemenea, au fost observate îmbunătățiri semnificative în comparație cu placebo pentru media schimbării față de momentul de referință în scorul MAS al gleznei la vizitele individuale după tratament din săptămânile 4, 6 și 8. La aceste vizite, proporția respondenților (pacienți cu cel puțin o îmbunătățire cu 1 grad) a fost, de asemenea, semnificativ mai mare față de pacienții la care s-a administrat placebo.

De asemenea, tratamentul cu BOTOX a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă în impresia clinică globală (ICG) a investigatorului asupra incapacității funcționale (criteriu secundar de evaluare, fără ajustarea multiplicității) în comparație cu placebo. Nu a existat nicio îmbunătățire clinică semnificativă a funcției, așa cum a fost măsurată utilizând Scala de evaluare a medicului (SEM) și pe baza vitezei de mers.

Rezultatele studiului de fază 3 sunt prezentate mai jos.

Criterii principale și secundare cheie de evaluare a eficacității

	BOTOX (N=58)	Placebo (N=62)	Valoarea p
Media ASC în scorul MAS			
ASC (ziua 0 până la săptămâna 12)	-8,5	-5,1	0,006
Schimbarea medie față de momentul de referință în scorul MAS			
Moment de referință	3,28	3,24	
Săptămâna 1	-0,61	-0,52	0,222
Săptămâna 4	-0,88	-0,43	< 0,001
Săptămâna 6	-0,91	-0,47	< 0,001
Săptămâna 8	-0,82	-0,43	< 0,001
Săptămâna 12	-0,56	-0,40	0,240
Procent de respondenți*			
Săptămâna 1	52,6%	38,7%	0,128
Săptămâna 4	67,9%	30,6%	< 0,001
Săptămâna 6	68,4%	36,1%	< 0,001
Săptămâna 8	66,7%	32,8%	< 0,001
Săptămâna 12	44,4%	34,4%	0,272

*Pacienți cu cel puțin o îmbunătățire cu 1 grad în scorul MAS față de momentul de referință

Un răspuns coerent a fost observat în cazul repetării tratamentului.

Migrenă cronică

BOTOX blochează eliberarea neurotransmițătorilor asociați cu geneza durerii. Mecanismul de acțiune al BOTOX pentru ameliorarea simptomelor în migrena cronică nu este complet stabilit. Studiile farmacologice preclinice și clinice sugerează că BOTOX suprimă sensibilizarea periferică, posibil inhibând astfel și sensibilizarea centrală.

Principalele rezultate din analiza de eficacitate centralizată după două tratamente cu BOTOX administrate la un interval de 12 săptămâni din două studii clinice de fază 3 la pacienți cu migrenă cronică, care în timpul unei perioade de referință de 28 de zile au avut cel puțin 4 episoade și ≥ 15 zile cu cefalee (cu cel puțin 4 ore de cefalee continuă), iar cel puțin 50% din zilele cu cefalee fiind zile cu migrenă/probabil migrenă, sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Schimbarea medie de la momentul de referință la săptămâna 24	BOTOX N=688	Placebo N=696	Valoarea p
Frecvența zilelor cu cefalee	-8,4	-6,6	p<0,001
Frecvența zilelor cu cefalee moderată/severă	-7,7	-5,8	p<0,001
Frecvența zilelor cu migrenă/probabil migrenă	-8,2	-6,2	p<0,001
% de pacienți cu reducere de 50% a zilelor cu cefalee	47%	35%	p<0,001
Total cumulativ al orelor în care s-a înregistrat durerea, în zilele cu cefalee	-120	-80	p<0,001
Frecvența episoadelor de cefalee	-5,2	-4,9	p=0,009
Totalul scorurilor testului de impact al cefaleei (HIT-6)	-4,8	-2,4	p<0,001

Deși studiile nu erau destinate să arate diferențe între subgrupuri, efectul tratamentului a fost mai mic în subgrupul de pacienți de sex masculin (N=188) și subgrupul de pacienți non-caucazieni (N=137) comparativ cu întreaga populație a studiului.

AFECTIUNI VEZICALE

Vezică hiperactivă

Două studii clinice de fază 3, dublu orb, controlate placebo, randomizate, multicentrice, de 24 de săptămâni au fost conduse la pacienți cu vezică hiperactivă cu simptome de incontinență urinară, în mod imperios și frecvent. Un total de 1105 pacienți, ale căror simptome nu fuseseră controlate în mod corespunzător cu cel puțin un tratament anticolinergic (răspuns neadecvat sau reacții adverse intolerabile) au fost randomizați să li se administreze fie 100 de unități de BOTOX (n=557), fie placebo (n=548).

În ambele studii au fost observate îmbunătățiri semnificative pentru BOTOX (100 de unități) în comparație cu placebo în schimbările față de momentul de referință în ceea ce privește frecvența zilnică a episoadelor de incontinență urinară la primul moment de timp de la săptămâna 12 (momentul de referință a fost 5,49 pentru BOTOX și 5,39 pentru placebo). Folosind scala de beneficiu al tratamentului, proporția de pacienți cu răspuns pozitiv la tratament (afecțiunea lor „s-a îmbunătățit foarte mult” sau „s-a îmbunătățit”) a fost semnificativ mai mare în grupul BOTOX, în comparație cu grupul placebo în ambele studii. De asemenea, au fost observate îmbunătățiri semnificative în comparație cu placebo în ceea ce privește frecvența zilnică a episoadelor de micțiune cu caracter imperios și nicturie. Volumul golit per micțiune a fost, de asemenea, semnificativ mai mare. Îmbunătățiri semnificative au fost observate la toate simptomele de vezică hiperactivă din săptămâna 2.

Tratamentul cu BOTOX a fost asociat cu îmbunătățiri semnificative față de placebo în ceea ce privește calitatea vieții legată de sănătate, așa cum este măsurată de chestionarul de calitate a vieții cu incontinență (I-QOL) (inclusiv evitarea și limitarea comportamentelor, impact psihosocial și stânjeneală socială) și chestionarul de sănătate King (KHQ) (inclusiv impactul incontinenței, limitările de rol, limitările sociale, relațiile personale, emoțiile, măsurile somn/energie și gravitate/infruntare a situației).

Nu s-a observat nicio diferență per ansamblu în ceea ce privește eficacitatea tratamentului cu BOTOX între pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani comparativ cu cei cu vârsta < 65 de ani.

Rezultatele studiilor pivot centralizate sunt prezentate mai jos:

Criteria principale și secundare de evaluare a eficacității la momentul de referință și modificări față de momentul de referință în studiile pivot centralizate:

	BOTOX 100 de unități (N=557)	Placebo (N=548)	Valoarea p
Frecvența zilnică a episoadelor de incontinență urinară*			
Media la momentul de referință	5,49	5,39	
Media schimbării la săptămâna 2	-2,85	-1,21	< 0,001
Media schimbării la săptămâna 6	-3,11	-1,22	< 0,001
Media schimbării la săptămâna 12^a	-2,80	-0,95	< 0,001
Proporția cu răspuns pozitiv la tratament folosind scala de beneficiu a tratamentului (%)			
Săptămâna 2	64,4	34,7	< 0,001
Săptămâna 6	68,1	32,8	< 0,001
Săptămâna 12^a	61,8	28,0	< 0,001
Frecvența zilnică a episoadelor de micțiune			
Media la momentul de referință	11,99	11,48	
Media schimbării la săptămâna 2	-1,53	-0,78	< 0,001
Media schimbării la săptămâna 6	-2,18	-0,97	< 0,001
Media schimbării la săptămâna 12^b	-2,35	-0,87	< 0,001
Frecvența zilnică a episoadelor cu caracter imperios			
Media la momentul de referință	8,82	8,31	
Media schimbării la săptămâna 2	-2,89	-1,35	< 0,001
Media schimbării la săptămâna 6	-3,56	-1,40	< 0,001
Media schimbării la săptămâna 12^b	-3,30	-1,23	< 0,001
Scorul total al calității vieții cu incontinență			
Media la momentul de referință	34,1	34,7	
Media schimbării la săptămâna 12^{bc}	+22,5	+6,6	< 0,001
Chestionarul de sănătate King: Limitarea rolului			
Media la momentul de referință	65,4	61,2	
Media schimbării la săptămâna 12^{bc}	-25,4	-3,7	< 0,001
Chestionarul de sănătate King: Limitarea socială			
Media la momentul de referință	44,8	42,4	
Media schimbării la săptămâna 12^{bc}	-16,8	-2,5	< 0,001

* Procentaj de pacienți asimptomatici (fără incontinență) la săptămâna 12 a fost de 27,1% pentru grupul de tratament cu BOTOX și de 8,4% pentru grupul placebo. Procentele de pacienți care au prezentat cel puțin 75% și 50% reducere a episoadelor de incontinență urinară față de momentul de referință au fost de 46,0% și 60,5% în grupul de tratament cu BOTOX comparativ cu 17,7% și, respectiv, 31,0% în grupul placebo.

^a Criterii co-principale

^b Criterii secundare

^c Schimbarea predefinită minimum importantă față de momentul de referință a fost de +10 puncte pentru I-QOL și -5 puncte pentru KHQ

Durata medie a răspunsului în urma tratamentului cu BOTOX pe baza cererii pacientului pentru retratament a fost de 166 zile (~24 săptămâni).

Deși numai un număr limitat de pacienți cu vârsta <40 ani (n=88, 8,0%), non-caucazieni (n=101, 9,1%) și de sex masculin (n=135, 12,2%) au fost studiați în cele două studii clinice de fază 3, datele din aceste subgrupuri susțineau un efect pozitiv al tratamentului. O incidență mai mare a reacțiilor adverse de retenție de urină, volum rezidual urinar și polachiurie a fost observată la bărbați, comparativ cu femeile. Rezultatele pentru criteriile co-principale de evaluare la bărbați sunt prezentate mai jos:

Criterii co-principale de evaluare a eficacității la momentul de referință și modificări față de momentul de referință la pacienții bărbați (studiile pivot centralizate):

	BOTOX 100 de unități (N=61)	Placebo (N=74)	Valoarea p
Frecvența zilnică a episoadelor de incontinență urinară			
Media la momentul de referință	5,61	4,33	
Media schimbării la săptămâna 12	-1,86	-1,23	0,612
Proporția cu răspuns pozitiv la tratament folosind scala de beneficiu a tratamentului (%)			
Săptămâna 12	40,7	25,4	0,060

Un total de 839 de pacienți au fost evaluați într-un studiu de extensie pe termen lung în regim deschis (n=758 femei, n=81 bărbați). Pentru toate criteriile de evaluare a eficacității, pacienții au prezentat un răspuns coerent în cazul repetării tratamentelor. În subgrupul de 345 de pacienți (n=316 femei, n=29 bărbați) care au ajuns în săptămâna 12 a ciclului 3 de tratament, media reducerii în frecvența zilnică a incontinenței urinare a fost de -3,07, -3,49 și -3,49 episoade la săptămâna 12 după primul, al doilea și, respectiv, al treilea tratament cu BOTOX 100 de unități. Proporțiile corespunzătoare de pacienți cu un răspuns pozitiv la tratament pe scala de beneficiu a tratamentului au fost de 63,6%, 76,9% și, respectiv, 77,3%.

În studiile pivot, niciunul din cei 615 pacienți cu specimene analizate nu a dezvoltat anticorpi neutralizanți.

Incontinență urinară cauzată de hiperactivitate a mușchiului detrusor de etiologie neurologică
Două studii clinice de fază 3, dublu orb, controlate placebo, randomizate, multicentrice au fost conduse la pacienți cu incontinență urinară cauzată de hiperactivitate a mușchiului detrusor de etiologie neurologică care fie aveau golire spontană, fie utilizau cateterizarea. Au fost înrolați în total 691 de pacienți cu leziune a măduvei spinării sau scleroză multiplă, care nu au fost controlați corespunzător cu cel puțin un medicament anticolinergic. Acești pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie 200 de unități de BOTOX (n=227), fie 300 de unități de BOTOX (n=223), fie placebo (n=241).

În ambele studii de fază 3, au fost observate îmbunătățiri semnificative în comparație cu placebo în ceea ce privește criteriul principal de evaluare a eficacității - schimbarea față de momentul de referință a frecvenței săptămânale a episoadelor de incontinență, favorizând BOTOX (200 de unități și 300 de unități) la momentul de timp de evaluare a criteriului principal de la săptămâna 6, inclusiv procentul de pacienți fără simptome de incontinență urinară. Au fost observate îmbunătățiri semnificative ale parametrilor urodinamici, inclusiv creșterea capacității cistometrice maxime și scăderi ale vârfului presiunii detrusorului în timpul primei contracții involuntare a detrusorului. De asemenea, au fost observate îmbunătățiri semnificative, în comparație cu placebo, la scorurile specifice incontinenței ale calității vieții legate de sănătate raportate de pacienți, astfel cum au fost măsurate prin I-QOL (inclusiv evitarea și limitarea comportamentelor, impact psihosocial și stânjeneală socială). Nu s-a demonstrat niciun beneficiu suplimentar pentru BOTOX 300 de unități față de BOTOX 200 de unități și un profil de siguranță mai favorabil a fost observat la BOTOX 200 de unități.

Rezultatele studiilor pivot centralizate sunt prezentate mai jos:

Criteriile principale și secundare de evaluare la momentul de referință și modificări față de momentul de referință în studiile pivot centralizate:

	<u>BOTOX 200 de unități (N=227)</u>	<u>Placebo (N=241)</u>	<u>Valoarea p</u>
Frecvența săptămânală a incontinenței urinare*			
Media la momentul de referință	32,4	31,5	p<0,001
Media schimbării la săptămâna 2	-17,7	-9,0	
Media schimbării la săptămâna 6^a	-21,3	-10,5	p<0,001
Media schimbării la săptămâna 12	-20,6	-9,9	p<0,001
Capacitatea cistometrică maximă (ml)			
Media la momentul de referință	250,2	253,5	
Media schimbării la săptămâna 6^b	+153,6	+11,9	p<0,001
Presiunea maximă a detrusorului în timpul primei contracții involuntare a detrusorului (cmH₂O)			
Media la momentul de referință	51,5	47,3	
Media schimbării la săptămâna 6^b	-32,4	+1,1	p<0,001
Scorul total al calității vieții cu incontinență^{c,d}			
Media la momentul de referință	35,37	35,32	
Media schimbării la săptămâna 6^b	+25,89	+11,15	p<0,001
Media schimbării la săptămâna 12	+28,89	+8,86	p<0,001

* Procentaj de pacienți asimptomatici (fără incontinență) de-a lungul săptămânii 6 a fost de 37% pentru grupul BOTOX 200 de unități și de 9% pentru placebo. Procentele care au prezentat o reducere de cel puțin 75% a episoadelor de incontinență față de momentul de referință au fost de 63% și, respectiv, 24%. Procentele care au prezentat o reducere de cel puțin 50% față de momentul de referință au fost de 76% și, respectiv, 39%.

^a Criteriu primar

^b Criterii secundare

^c Scorul total I-QOL variază de la 0 (problemă maximă) până la 100 (niciun fel de problemă).

^d În studiile pivot, diferența prespecificată minimum importantă (DMI) pentru scorul total I-QOL a fost de 8 puncte pe baza estimărilor DMI de 4-11 puncte raportate la pacienții cu detrusor hiperactiv neurologic.

Durata medie a răspunsului în cele două studii pivot, pe baza cererii pacientului de repetare a tratamentului, a fost de 256-295 zile (36-42 săptămâni) în grupul tratat cu 200 de unități, comparativ cu 92 zile (13 săptămâni) în grupul la care s-a administrat placebo.

Pentru toate criteriile de evaluare a eficacității, pacienții au avut un răspuns coerent în cazul repetării tratamentului.

În studiile pivot, niciunul dintre cei 475 de pacienți cu hiperactivitate a mușchiului detrusor de etiologie neurologică cu specimene analizate nu a dezvoltat anticorpi neutralizanți.

AFECTIUNI ALE PIELII ȘI ANEXELOR PIELII

Hiperhidroză axilară primară

Un studiu clinic, dublu orb, multicentric a fost condus la pacienți prezentând hiperhidroză axilară primară bilaterală, definită ca măsurarea gravimetrică la momentul de referință a cel puțin 50 mg de transpirație produsă spontan la fiecare axilă, timp de 5 minute, la temperatura camerei, în repaus. Trei sute douăzeci de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie 50 de unități de BOTOX (n=242), fie placebo (n=78). Respondenții la tratament au fost definiți ca subiecți prezentând cel puțin 50% reducere față de momentul de referință a transpirației axilare. În ceea ce privește criteriul principal de evaluare, la săptămâna 4 după injecție, rata de răspuns în grupul tratat cu BOTOX a fost de 93,8% în comparație cu 35,9% în grupul la care s-a administrat placebo (p< 0,001). Incidența respondenților între pacienții tratați cu BOTOX a continuat să fie semnificativ mai mare (p<0,001) comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, la toate momentele de după tratament, pe o perioadă de evaluare de până la 16 săptămâni.

Un studiu de urmărire în regim deschis a înrolat 207 de pacienți eligibili cărora li s-au administrat până la 3 tratamente cu BOTOX. Per ansamblu, 174 pacienți au terminat întreaga durată de 16 luni a celor 2 studii combinate (4 luni dublu orb și 12 luni continuare în regim deschis). Incidența răspunsului clinic la săptămâna 16 în urma primului (n=287), celui de-al doilea (n=123) și celui de-al treilea (n=30) tratament a fost de 85,0%, 86,2% și, respectiv, 80%. Durata medie a efectului bazat pe studiul combinat cu doză unică și continuare în regim deschis a fost de 7,5 luni ca urmare a primului tratament, cu toate acestea, pentru 27,5% dintre pacienți, durata efectului a fost de 1 an și mai mare.

Există o experiență limitată în studiile clinice privind utilizarea BOTOX în hiperhidroză axilară primară la copii și adolescenți cu vârsta între 12 și 18 ani. Un singur studiu de siguranță necontrolat, cu doze repetate și durată de 1 an a fost condus la copii și adolescenți din SUA cu vârsta între 12 și 17 ani (n=144) cu hiperhidroză axilară primară severă. Participanții au fost în primul rând de sex feminin (86,1%) și rasă caucaziană (82,6%). Participanții au fost tratați cu o doză de 50 de unități per axilă, pentru o doză totală de 100 de unități per pacient și per tratament. Cu toate acestea, nu s-au efectuat studii de stabilire a dozei la adolescenți, așadar nu se poate face nicio recomandare privind doza. Eficacitatea și siguranța BOTOX în acest grup nu a fost stabilită în mod concludent.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici generale ale substanței active:

Studiile de distribuție la șobolani indică difuzia moleculară lentă a complexului neurotoxinei ¹²⁵I-botulinice A în mușchiul gastrocnemian după injecție, urmată de o metabolizare sistemică rapidă și excrețare urinară. Cantitatea de substanță marcată radioactiv din mușchi a scăzut cu un timp de înjumătățire de aproximativ 10 ore. La locul de injecție, substanța marcată radioactiv a fost legată de molecule de proteine mari, în vreme ce în plasmă a fost legată de molecule mici, sugerând o metabolizare sistemică rapidă a substratului. În interval de 24 de ore de la administrarea dozei, 60% din substanța marcată radioactiv a fost excretată în urină. Toxina este metabolizată probabil de proteaze și componentele moleculare sunt reciclate prin căile metabolice normale.

Studiile clasice de absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare privind substanța activă nu au fost realizate din cauza naturii acestui medicament.

Caracteristici la pacienți:

Se presupune că are loc o distribuție sistemică redusă a dozelor terapeutice de BOTOX. Studiile clinice folosind tehnici electromiografice cu o singură fibră au arătat o activitate neuromusculară

electrofiziologică crescută în mușchi la distanță de locul injectării, neînsoțită de niciun fel de semne sau simptome clinice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere

Atunci când femelelor gestante de șoarece, șobolan și iepure li s-a administrat intramuscular BOTOX în perioada de organogeneză, valoarea dozei la care nu se observă nicio reacție adversă (NOAEL) asupra dezvoltării a fost de 4, 1 și, respectiv, 0,125 unități/kg. Dozele mai mari au fost asociate cu scăderi ale greutateii corporale a fetușilor și/sau osificare întârziată, iar la iepuri s-au constatat avorturi.

Fertilitatea și funcția de reproducere

NOEL privind funcția de reproducere ca urmare a injectării i.m. de BOTOX a fost de 4 unități/kg la șobolani masculi și de 8 unități/kg la șobolani femele. Dozele mai mari au fost asociate cu reduceri ale fertilității dependente de doză. Odată ce fecundarea prevăzută a avut loc, nu au existat reacții adverse asupra numărului sau viabilității embrionilor procreați de șobolani masculi tratați sau sau concepuți de femelele de șobolan tratate.

Alte studii

În plus față de toxicitatea asupra funcției de reproducere, au fost efectuate următoarele studii preclinice de siguranță pentru BOTOX: toxicitate acută, toxicitate după administrarea de doze repetate, toleranță locală, mutagenicitate, antigenicitate, compatibilitate cu sângele uman. Aceste studii nu au arătat vreun risc special pentru om la valori ale dozelor clinic relevante. Doza maximă recomandată la om pentru o sesiune de tratament este de 300 de unități (care corespunde cu 6 unități/kg la o persoană de 50 kg). LD₅₀ intramusculară publicată la maimuțele tinere este de 39 de unități/kg.

Nu a fost observată toxicitate sistemică ca urmare a unei singure injectări în mușchiul detrusor a unei doze de BOTOX de <50 de unități/kg la șobolani. Pentru a simula injectarea neglijentă, o singură doză de BOTOX (~7 unități/kg) a fost administrată în uretra prostatică și în regiunea proximală a rectului, în veziculele seminale și peretele vezicii urinare sau în uterul maimuțelor (~3 unități/kg) fără a fi raportate reacții adverse semnificative clinic. Într-un studiu cu durata de 9 luni, cu administrare de doze repetate în mușchiul detrusor (4 injectări), ptoza a fost observată la doza de 24 de unități/kg, iar mortalitatea a fost observată la doze ≥ 24 de unități/kg. Degenerarea/regenerarea fibrelor musculare a fost observată în mușchii scheletici ai animalelor în cazul administrării de doze de 24 de unități/kg și mai mari. Aceste modificări la nivel muscular au fost considerate efecte secundare ale expunerii sistemice. În plus, degenerarea fibrelor musculare a fost observată la un singur animal la doza de 12 unități/kg. Leziunea la acest animal a fost minimă ca severitate și considerată ca nefiind asociată cu nicio manifestare clinică. Nu s-a putut stabili cu certitudine dacă a fost legată de tratamentul cu BOTOX. Doza de 12 unități/kg determină o expunere la BOTOX de trei ori mai mare decât cea determinată de administrarea dozei recomandate în clinică de 200 de unități pentru incontinența urinară cauzată de hiperactivitate a mușchiului detrusor de etiologie neurologică (calculată pentru o persoană cu greutatea de 50 kg).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Albumină umană
Clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Studii microbiologice și de potență au demonstrat că, după reconstituire, medicamentul poate fi păstrat timp de până la 5 zile, la 2 - 8°C.

Durata și condițiile de păstrare după preparare anterior utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C – 8°C.

După reconstituirea în flacon, stabilitatea a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2°C – 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C) sau la congelator (la sau sub -5°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

BOTOX 50 unități Allergan

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu capacitate nominală de 5 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic și sigiliu de siguranță din aluminiu.

Fiecare ambalaj conține 1, 2, 3, 6 sau 10 flacoane.

BOTOX 100 unități Allergan

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu capacitate nominală de 10 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic și sigiliu de siguranță din aluminiu.

Fiecare ambalaj conține 1, 2, 3, 6 sau 10 flacoane.

BOTOX 200 unități Allergan

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu capacitate nominală de 10 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic și sigiliu de siguranță din aluminiu.

Fiecare ambalaj conține 1, 2, 3 sau 6 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reprezintă o bună practică să se efectueze reconstituirea în flacon și pregătirea seringii deasupra unor prosoape din hârtie căptușite cu plastic pentru a reține orice scurgeri.

BOTOX trebuie reconstituit numai cu soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Cantitatea corespunzătoare de solvent trebuie extrasă într-o seringă. Vezi pct. 4.2 pentru instrucțiuni de diluare.

Dacă sunt utilizate flacoane care conțin BOTOX cu concentrații diferite ca parte a unei singure proceduri de injectare, trebuie să se acorde atenție utilizării cantității corecte de solvent atunci când se reconstituie un anumit număr de unități per 0,1 ml. Cantitatea de solvent diferă între BOTOX 50 unități Allergan, BOTOX 100 unități Allergan și BOTOX 200 unități Allergan. **Fiecare seringă trebuie etichetată în mod corespunzător.**

Deoarece BOTOX poate fi denaturat prin barbotare sau o agitare energetică similară, solventul trebuie injectat ușor în flacon. Flaconul trebuie aruncat dacă vidul nu atrage solventul în flacon. Soluția reconstituită de BOTOX este o soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie, fără pulbere în suspensie. Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual pentru limpezime și absența particulelor înainte de utilizare. Atunci când este reconstituit în flacon, BOTOX poate să fie păstrat la frigider (2 - 8°C) până la 24 de ore înainte de utilizare. Data și ora reconstituirii trebuie să fie înregistrate pe

spațiul etichetei. Dacă BOTOX este diluat în continuare într-o seringă, pentru injectare în mușchiul detrusor, trebuie utilizat imediat. Acest medicament este destinat numai pentru o singură utilizare și orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

Pentru eliminarea în siguranță, flacoanele neutilizate trebuie umplute cu o cantitate mică de apă și apoi autoclavate. Orice flacoane utilizate, seringi și materiale expuse scurgerilor etc. trebuie autoclavate sau orice cantitate reziduală de BOTOX-ul trebuie inactivată folosind o soluție diluată de hipoclorit (0,5%) timp de 5 minute.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BOTOX 50 unități Allergan pulbere pentru soluție injectabilă
8183/2015/01-05
BOTOX 100 unități Allergan pulbere pentru soluție injectabilă
8184/2015/01-05
BOTOX 200 unități Allergan pulbere pentru soluție injectabilă
8185/2015/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Octombrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2015