

מרץ 2022

רופא/ה נבבד/ה,
רוקח/ת נבבד/ה,

הנדון:
BOTOX 50, BOTOX 100, BOTOX 200
בוטוקס 50, בוטוקס 100, בוטוקס 200
Powder for Solution for Injection

אנו שמחים להודיע על הרחבת התוויה עבור תכשירי BOTOX:

Neurologic disorders:

- Focal spasticity of the wrist and hand in adult.
- Focal spasticity of the ankle in adult.

בנוסף, אנו מבקשים להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר עודכנו.

ההתוויות המאושרות לתכשירים:

Neurologic disorders:

- Focal spasticity associated with dynamic equinus foot deformity due to spasticity in ambulant paediatric cerebral palsy patients two years of age or older.
- Focal spasticity of the wrist and hand in adult.
- Focal spasticity of the ankle in adult.
- Blepharospasm or VII nerve disorders in patients over 12 years, hemifacial spasm and associated focal dystonias as well as the correction of strabismus in patients 12 years of age and above.
- Reduction of the signs and symptoms of Cervical dystonia (spasmodic torticollis) in adults.
- Symptom relief in adults fulfilling criteria for chronic migraine (headaches on ≥ 15 days per month of which at least 8 days with migraine) in patients who have responded inadequately or are intolerant of prophylactic migraine medications.

Bladder disorders:

- Management of overactive bladder with symptoms of urinary incontinence, urgency and frequency in adult patients who have an inadequate response to, or are intolerant of, anticholinergic medication.
- Urinary incontinence in adults with neurogenic detrusor overactivity resulting from neurogenic bladder due to stable sub-cervical spinal cord injury, or multiple sclerosis.

Skin and skin appendage disorder:

- Management of primary axillary hyperhidrosis in patients who failed other medical symptomatic treatment.
- For the temporary improvement in the appearance of:
 - moderate to severe vertical lines between the eyebrows seen at maximum frown (glabellar lines) and/or,
 - moderate to severe lateral canthal lines (crow's feet lines) seen at maximum smile and/or,
 - moderate to severe forehead lines seen at maximum eyebrow elevationwhen the severity of the facial lines has an important psychological impact in adult patients.

המרכיב הפעיל: BOTULINUM A TOXIN 50U, BOTULINUM A TOXIN 100U, BOTULINUM A TOXIN 200U

בהודעה זו כלולים העדכונים המהותיים בלבד. בפירוט שלהלן מופיע, מתוך כל פרק ששונה בעלונים, רק המידע המהותי שהתעדכן. תוספת טקסט מסומנת בקו תחתון; מחיקת טקסט מסומנת בקו חוצה.

4. CLINICAL PARTICULARS

.1 Therapeutic indications

Neurologic disorders:

- **Focal spasticity associated with** dynamic equinus foot deformity due to spasticity in ambulant paediatric cerebral palsy patients two years of age or older.
- **Focal spasticity** of the wrist and hand in **adults post-stroke patients**.
- **Focal spasticity** of the lower limb, including ankle and foot in **adults post-stroke patients, 6 months post-stroke**.

...

4.2 Posology and method of administration

...

NEUROLOGIC DISORDERS

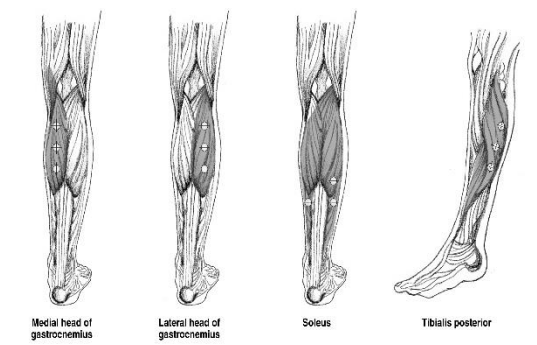
...

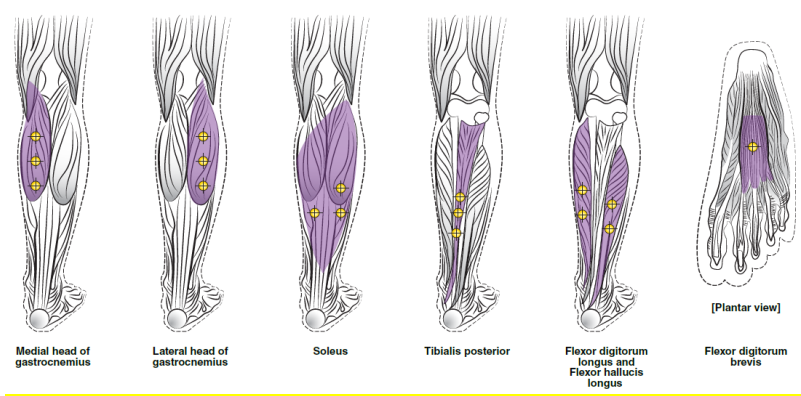
Focal lower limb spasticity associated with stroke

Recommended needle: Sterile 25, 27 or 30 gauge needle. Needle length should be determined based on muscle location and depth.

Administration guidance: Localisation of the involved muscles with electromyographic guidance or nerve stimulation techniques may be useful. Multiple injection sites may allow BOTOX to have more uniform contact with the innervation areas of the muscle and are especially useful in larger muscles.

The following diagram indicates the injection sites for adult lower limb spasticity:





Recommended dose:

The recommended dose for treating adult lower limb spasticity involving the ankle and foot is 300 Units to 400 Units divided among 3 up to 6 muscles, as listed in the following table. The maximum recommended dose at one treatment is 400 Units.

BOTOX Dosing by Muscle for Adult Lower Limb Spasticity:

Muscle	Recommended Dose Total Dosage; Number of Sites
Gastrocnemius	
Medial head	75 Units; 3 sites
Lateral head	75 Units; 3 sites
Soleus	75 Units; 3 sites
Tibialis posterior	75 Units; 3 sites
<u>Flexor hallucis longus</u>	<u>50 Units; 2 sites</u>
<u>Flexor digitorum longus</u>	<u>50 Units; 2 sites</u>
<u>Flexor digitorum brevis</u>	<u>25 Units; 1 site</u>

Additional information:

If it is deemed appropriate by the treating physician, the patient should be considered for re-injection when the clinical effect of the previous injection has diminished, but generally no sooner than 12 weeks after the previous injection.

...

4.3 Special warnings and precautions for use

...

Epinephrine (adrenaline) or any other anti-anaphylactic measures should therefore be available.

...

NEUROLOGIC DISORDERS:

Focal spasticity associated with paediatric cerebral palsy and focal spasticity of the lower limb-ankle, hand and wrist in adult post-stroke patients

BOTOX is a treatment of focal spasticity that has only been studied in association with usual standard of care regimens, and is not intended as a replacement for these treatment modalities. BOTOX is not likely to be effective in improving range of motion at a joint affected by a fixed contracture.

BOTOX should not be used for the treatment of focal lower limb spasticity ~~of the ankle~~ in adult post stroke patients if muscle tone reduction is not expected to result in improved function (e.g. improvement in walking), or improved symptoms (e.g. reduction in pain), or to facilitate care. In addition, improvement in active function may be limited if BOTOX treatment is initiated longer than 2 years post-stroke or in patients with less severe ankle spasticity (Modified Ashworth Scale (MAS) < 3).

Caution should be exercised when treating adult patients with ~~post-stroke~~ spasticity who may be at increased risk of fall.

- BOTOX should be used with caution for the treatment of focal lower limb spasticity ~~of the ankle~~ in elderly post- stroke patients with significant co-morbidity and treatment should only be initiated if the benefit of treatment is considered to outweigh the potential risk.

...

4.8 Undesirable effects

...

NEUROLOGIC DISORDERS

...

Focal lower limb spasticity associated with stroke

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, musculoskeletal stiffness, <u>muscular weakness</u>	Common
General disorders and administration site conditions	Oedema peripheral	Common
<u>Injury, poisoning and procedural complications</u>	<u>Fall</u>	<u>Common</u>

~~In clinical studies where patients were treated for lower limb spasticity, the incidence of fall was 5.9% and 5.3% in the BOTOX and placebo groups, respectively.~~

No change was observed in the overall safety profile with repeat dosing.

...

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

...

NEUROLOGIC DISORDERS

Focal lower limb spasticity associated with stroke

The efficacy and safety of BOTOX for the treatment of lower limb spasticity was evaluated in a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study which included 468 post-stroke patients (233 BOTOX and 235 placebo) with ankle spasticity (Modified Ashworth Scale [MAS] ankle score of at least 3) who were at least 3 months post-stroke. BOTOX 300 to 400 Units or placebo were injected intramuscularly into the study mandatory muscles gastrocnemius, soleus, and tibialis posterior and optional muscles including flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, flexor digitorum brevis, extensor hallucis, and rectus femoris.

The primary endpoint was the average change from baseline of weeks 4 and 6 MAS ankle score and a key secondary endpoint was the average CGI (Physician Global Assessment of Response) at weeks 4 and 6. Statistically and clinically significant between-group differences for BOTOX over placebo were demonstrated for the primary efficacy measures of MAS and key secondary measure of CGI and are presented in table below. For the primary endpoint of average MAS ankle score at weeks 4 and 6, no improvement from baseline was observed for patients aged 65 and older in the BOTOX group compared to placebo, likely due to small patient numbers.

Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints

	<u>BOTOX® 300 to 400 Units (ITT) (N=233)</u>	<u>Placebo (N=235)</u>
<u>Mean Changes from Baseline in Ankle Plantar Flexors in MAS Score</u>		
<u>Week 4 and 6 Average</u>	<u>-0.8*</u>	<u>-0.6</u>
<u>Mean Clinical Global Impression Score by Investigator</u>		
<u>Week 4 and 6 Average</u>	<u>0.9*</u>	<u>0.7</u>
<u>Mean Change in Toe Flexors in MAS Score</u>		
<u>FHaL Week 4 and 6 Average</u>	<u>-1.02*</u>	<u>-0.6</u>
<u>FDL Week 4 and 6 Average</u>	<u>-0.88</u>	<u>-0.77</u>
<u>Mean Change from Baseline in Ankle Plantar Flexors in MAS Score for Patients</u>	<u>≥65 years N=60</u>	<u>≥65 years N=64</u>
<u>Week 4 and 6 Average</u>	<u>-0.7</u>	<u>-0.7</u>

*Significantly different from placebo (p<0.05)

A Another double-blind, placebo-controlled, randomised, multi-centre, Phase 3 clinical study was conducted in adult post stroke patients with lower limb spasticity affecting the ankle. A total of 120 patients were randomised to receive either BOTOX (n=58) (total dose of 300 Units) or placebo (n=62). This study was conducted exclusively in Japanese patients with Modified Ashworth Scale (MAS) ≥ 3 who were on average 6.5 years post-stroke.

...

5.3 Preclinical safety data

...

Other studies

In addition to the reproductive toxicology, the following preclinical safety studies of BOTOX have been performed: Acute toxicity, toxicity on repeated injection, local tolerance, mutagenicity, antigenicity, human blood compatibility. These studies revealed no special hazard for humans at clinically relevant dose levels. The maximum recommended dose in humans at one treatment session is 300 Units (corresponding to 6 Units/kg in a 50 kg person). In treating paediatric patients in the lower limb, the maximum cumulative dose in a 3 month interval should generally not exceed 6.0 Units/kg body weight or 200 Units, whichever is lower. The published intramuscular LD₅₀ in juvenile monkeys is 39 Units/kg.

עלון לצרכן:

...

1. למה מיועדת התרופה? הפרעות במערכת העצבים

...

מבוגרים

- עוויתות שרירים בלתי פוסקות במפרק כף היד וביד-במטופלים אשר עברו שבץ.
- עוויתות שרירים בלתי פוסקות בגפה התחתונה כולל בקרסול ובכף הרגל. במטופלים אשר עברו שבץ לפחות 6 חודשים לפני התחלת הטיפול.

...

2. לפני שימוש בתרופה

...

אזהרות כלליות

...

יש להשתמש בבוטוקס לטיפול בעוויתות שרירים בקרסול ובכף הרגל ולאחר שבץ רק לאחר הערכה על ידי מטפלים מקצועיים המנוסים בטיפול שיקומי בחולים לאחר שבץ.

...

מיבון

התוויה	מיבון מקסימלי (יחידות לאזור הנדרש)		זמן מינימלי בין טיפולים
	טיפול ראשון	הטיפולים הבאים	
עוויתות שרירים בלתי פוסקות ברגליים של ילדים עם שיתוק מוחין	4 יחידות/ק"ג (המיפליגיה) 6 יחידות/ק"ג (דיפליגיה)	4 יחידות/ק"ג (המיפליגיה) 6 יחידות/ק"ג (דיפליגיה)	3 חודשים*
עוויתות שרירים בלתי פוסקות במפרק כף היד וביד <u>במטופלים אשר עברו שבץ</u>	המיבון המדויק ומספר אתרי ההזרקה לכל יד/מפרק כף יד מותאם על פי הצרכים האישיים של 240 יחידות	המיבון המדויק ומספר אתרי ההזרקה מותאם על פי הצרכים האישיים של 240 יחידות	12 שבועות
עוויתות שרירים בלתי פוסקות בקרסול <u>ובכף הרגל</u> <u>במטופלים אשר עברו שבץ</u>	הרופא יכול לתת מספר הזרקות בשרירים הנדרשים. המנה הכוללת היא 300 יחידות <u>עד 400 יחידות</u> המחולקות בין 63 שרירים בכל טיפול	המנה הכוללת היא 300 יחידות <u>עד 400 יחידות</u> המחולקות בין 63 שרירים בכל טיפול	12 שבועות

...

מועד השיפור ומשך ההשפעה

בעוויתות שרירים בלתי פוסקות ברגליים של ילדים עם שיתוק מוחין, השיפור מופיע בדרך כלל במהלך השבועיים הראשונים לאחר ההזרקה.

בעוויתות שרירים בלתי פוסקות במפרק כף היד וביד של מטופלים אשר עברו שבץ, בדרך כלל תבחין בשיפור במהלך השבועיים הראשונים לאחר ההזרקה. ההשפעה המקסימלית נראית בדרך כלל כ-4 עד 6 שבועות לאחר הטיפול.

בעוויתות שרירים בלתי פוסקות בקרסול ובכף הרגל של מטופלים אשר עברו שבץ, ניתן לקבל טיפול נוסף, אם נדרש, כאשר ההשפעה מתחילה לפוג, אך לא בתדירות של יותר מפעם ב-12 שבועות.

...

4. תופעות לוואי

...

זריקות בקרסול ובכף הרגל במטופלים שעברו שבץ

שכיחות	פריחה, כאבים או דלקת במפרקים, נוקשות או כאבי שרירים, <u>חולשת שרירים</u> , נפיחות בקצוות הגפיים כגון בידיים או ברגליים, <u>נפילה</u> .
--------	--

...

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה ישירות לבעל הרישום: אלרגן ישראל בע"מ, רח' שחם 32 פתח-תקווה, 4951727.

בברכה,
לובה קוזלובסקי
רוקחת ממונה, אלרגן ישראל