

פברואר 2021

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 אישור התוויה חדשה עבור תכשירי BOTOX:

**BOTOX is indicated for the temporary improvement in the appearance of:**

- 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 elevation, when the severity of the facial lines has an important psychological impact in adult patients.

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 post stroke patients.
- Focal spasticity of the ankle in adult post stroke patients, 6 months post stroke .
- 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  $\geq 15$  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 elevation when the severity of the facial lines has an important psychological impact in adult patients.

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.

עלון לרופא:

#### Distant Spread of Toxin Effect

~~Postmarketing reports indicate that the effects of BOTOX and all botulinum toxin products may spread from the area of injection to produce symptoms consistent with botulinum toxin effects. These may include asthenia, generalized muscle weakness, diplopia, ptosis, dysphagia, dysphonia, dysarthria, urinary incontinence, and breathing difficulties. These symptoms have been reported hours to weeks after injection. Swallowing and breathing difficulties can be life threatening and there have been reports of death. The risk of symptoms is probably greatest in children treated for spasticity but symptoms can also occur in adults treated for spasticity and other conditions, particularly in those patients who have underlying conditions that would predispose them to these symptoms. In unapproved uses, and in approved indications, cases of spread of effect have been reported at doses comparable to those used to treat cervical dystonia and at lower doses.~~

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

BOTOX-50 BOTOX is indicated for the management of

...

- ~~▪ In adult patients aged 65 years or less, BOTOX is indicated for the **temporary improvement in the appearance of:**~~
- ~~▪ moderate to severe vertical lines between the eyebrows seen at maximum frown (glabellar lines);~~
- ~~▪ moderate to severe lateral canthal lines (crow's feet lines) seen at maximum smile, when the severity of these lines has an important psychological impact for the patient,~~
  - ~~▪ moderate to severe crow's feet lines seen at maximum smile, when the severity of these lines has an important psychological impact for the patient, and glabellar lines seen at maximum frown when treated simultaneously.~~
- ~~▪~~

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 elevation,  
when the severity of the facial lines has an important psychological impact in adult patients.

## 4.2 Posology and method of administration

...

The safety and efficacy of BOTOX in the treatment of individual indications have not been established in children and adolescents under the ages listed in the table below. No data are available.

The safety and efficacy of BOTOX in indications other than those described for the paediatric population in section 4.1 have not been established. No recommendation on posology can be made for indications other than focal spasticity associated with paediatric cerebral palsy. Currently available data per indication are described in section 4.2, 4.4, 4.8 and 5.1, as shown in the table below.

...

**Dilution table for BOTOX 50, 100 and 200 Allergan Units vial size for all indications except bladder disorders:**

	<b>50 Unit vial</b>	<b>100 Unit vial</b>	<b>200 Unit vial</b>
Resulting dose (Units per 0.1 ml)	Amount of diluent <b>sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection)</b> added in a 50 Unit vial	Amount of diluent <b>sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection)</b> added in a 100 Unit vial	Amount of diluent <b>sterile unpreserved normal saline solution (0.9% sodium chloride solution for injection)</b> added in a 200 Unit vial
20 Units	0.25 ml	0.5 ml	1 ml
10 Units	0.5 ml	1 ml	2 ml
5 Units	1 ml	2 ml	4 ml
4 Units	1.25 ml	2.5ml	<u>5ml</u>
2.5 Units	2 ml	4 ml	8 ml
1.25 Units	4 ml	8 ml	----

...

*Methods of administration*

...

Administration Instructions for Forehead Lines seen at maximum eyebrow elevation:

**Recommended needle:** Sterile 30-gauge needle

**Administration guidance:** Care should be taken to ensure that BOTOX is not injected into a blood vessel.

Reconstituted BOTOX (50 Units/1.25 ml or 100 Units/2.5 ml) is injected using a sterile 30 gauge needle. 0.1 ml (4 Units) is administered in each of the 5 injection sites in the frontalis muscle, for a total dose of 20 Units in a total volume of 0.5 ml (see Figure 4). To identify the location of the appropriate injection sites in the frontalis muscle, the overall relationship between the size of the subject's forehead, and the distribution of frontalis muscle activity should be assessed.

The following horizontal treatment rows should be located by light palpation of the forehead at rest and maximum eyebrow elevation:

- Superior Margin of Frontalis Activity: approximately 1 cm above the most superior forehead crease

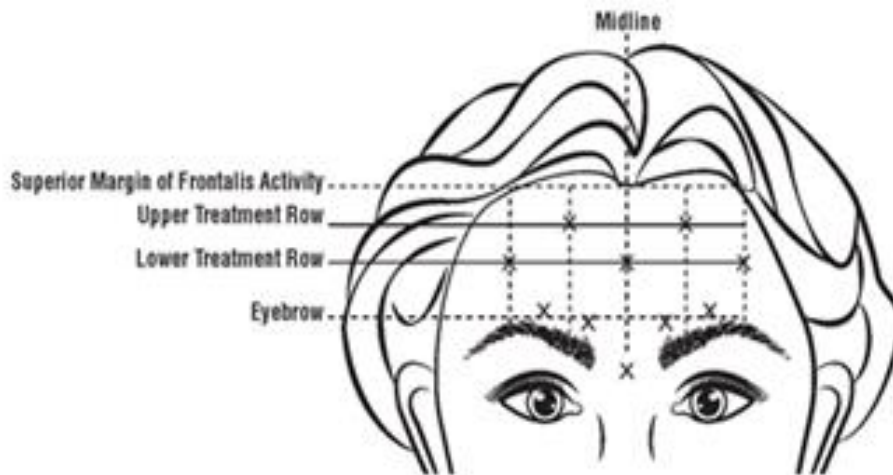
- Lower Treatment Row: midway between the superior margin of frontalis activity and the eyebrow, at least 2 cm above the eyebrow

- Upper Treatment Row: midway between the superior margin of frontalis activity and lower treatment row

The 5 injections should be placed at the intersection of the horizontal treatment rows with the following vertical landmarks:

- On the lower treatment row at the midline of the face, and 0.5 – 1.5 cm medial to the palpated temporal fusion line (temporal crest); repeat for the other side.
- On the upper treatment row, midway between the lateral and medial sites on the lower treatment row; repeat for the other side.

Figure 4:



**Recommended dose:** The recommended injection volume per muscle site is 0.1 ml.

Treatment intervals should not be more frequent than every three months.

**Maximum total dose: 20 U** The total dose for treatment of forehead lines (20 Units) in conjunction with glabellar lines (20 Units) is 40 Units/1.0 mL. For simultaneous treatment with glabellar lines and crow's feet lines, the total dose is 64 Units, comprised of 20 Units for forehead lines, 20 Units for glabellar lines (see Administration Instructions for Glabellar Lines, and Figure 1), and 24 Units for crow's feet lines (see Crows Feet Lines Administration, and Figures 2 and 3).

**Additional information:** Improvement of severity of forehead lines seen at maximum eyebrow elevation occurred within 1 week of treatment. The effect was demonstrated for approximately 4 months after injection.

#### 4.8 Undesirable effects

##### General

...

In treatment cycle 1 of clinical trials for forehead lines seen at maximum eyebrow elevation, adverse events considered by the investigators to be related to BOTOX were reported in 20.6% of patients treated with 40 Units (20 Units to the frontalis with 20 Units to the glabellar complex), and 14.3% of patients treated with 64 Units (20 Units to the frontalis with 20 Units to the glabellar complex and 24 Units to the lateral canthal lines areas), compared to 8.9% of patients that received placebo.

...

##### Urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Infections and infestations	Urinary tract infection <sup>a,b</sup> , <u>bacteriuria</u> <sup>b</sup>	Very Common
Investigations	<u>Residual urine volume</u> <sup>**b</sup>	<u>Very Common</u>

...

\* procedure-related adverse reactions

\*\* elevated PVR not requiring catheterisation

a Adverse reactions occurring in the pivotal Phase 3 clinical trials

b Adverse reactions occurring in the post-approval study of BOTOX 100U in MS patients not catheterising at baseline

...

##### Crow's Feet Lines with or without Glabellar lines

The following adverse drug reactions were reported in the double-blind, placebo-controlled clinical studies following injection of BOTOX for crow's feet lines with or without glabellar lines:

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Eye disorders	Eyelid oedema	Uncommon
General disorders and administration site conditions	<u>injection site haematoma*</u>	<u>Common</u>
	Injection site haemorrhage*, <del>injection site haematoma*</del> Injection site pain*, injection site paraesthesia	Uncommon

##### Forehead Lines and Glabellar Lines with or without Crow's Feet Lines

The following adverse drug reactions were reported in double-blind, placebo-controlled clinical studies following injection of BOTOX for simultaneous treatment of forehead lines and glabellar lines with or without crow's feet lines:

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Nervous System Disorders	Headache	Common
Eye Disorders	<u>Eyelid Ptosis</u> <sup>1</sup>	Common

<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>	<u>Skin tightness</u>	<u>Common</u>
	<u>Brow Ptosis<sup>2</sup></u>	<u>Uncommon</u>
<u>General disorders and administration site conditions</u>	<u>Injection site bruising*</u>	<u>Common</u>
	<u>Injection site haematoma*</u>	<u>Common</u>
	<u>Injection site pain*</u>	<u>Uncommon</u>

<sup>1</sup>The median time to onset of eyelid ptosis was 9 days following treatment

<sup>2</sup>The median time to onset of brow ptosis was 5 days following treatment

\*procedure-related adverse reactions

...

Additional information

...

<b>System Organ Class</b>	<b>Preferred Term</b>
Eye disorders	Angle-closure glaucoma (for treatment of blepharospasm), <u>eyelid ptosis</u> , lagophthalmos, strabismus, vision blurred, visual disturbance, <u>dry eye (associated with periocular injections)</u> , <u>eyelid oedema</u>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle atrophy, myalgia, <u>localized muscle twitching/involuntary muscle contractions</u>
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia, dermatitis psoriasiform, erythema multiforme, hyperhidrosis, madarosis, pruritus, rash, <u>brow ptosis</u>

...

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

...

When used for the treatment of strabismus, it has been postulated that the administration of BOTOX® affects muscle pairs by inducing an atrophic lengthening of the injected muscle and a corresponding shortening of the antagonist muscle.

Clinical efficacy and safety

#### **NEUROLOGIC DISORDERS**

...

##### Strabismus

When used for the treatment of strabismus, it has been postulated that the administration of BOTOX® affects muscle pairs by inducing an atrophic lengthening of the injected muscle and a corresponding shortening of the antagonist muscle.

In an open trial, 677 patients with strabismus were treated with one or more injections of BOTOX®. Fifty-five percent (55%) of these patients were improved to an alignment of 10 prism diopters or less when evaluated six months or more following injection. These results are consistent with results from additional open label trials which were conducted for this indication.



## **BLADDER DISORDERS**

### *Overactive bladder*

Results from the pooled pivotal studies are presented below: Primary and Secondary Efficacy Endpoints at Baseline and Change from Baseline in the Pooled Pivotal Studies:

...

The median duration of response following BOTOX treatment, based on patient request for re-treatment, was 166 days (~24 weeks). The median duration of response, based on patient request for re-treatment, in patients who continued into the open label extension study and received treatments with only BOTOX 100 Units (N=438), was 212 days (~30 weeks).

...

In the pivotal studies, none of the 615 patients with analyzed specimens developed neutralizing antibodies. In patients with analyzed specimens from the pivotal phase 3 and the open-label extension studies, neutralizing antibodies developed in 0 of 954 patients (0.0%) while receiving BOTOX 100 Unit doses and 3 of 260 patients (1.2%) after subsequently receiving at least one 150 Unit dose. One of these three patients continued to experience clinical benefit. Compared to the overall BOTOX treated population, patients who developed neutralizing antibodies generally had shorter duration of response and consequently received treatments more frequently (see section 4.4).

### *Urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity*

#### **Pivotal Phase 3 Clinical trials**

...

The median duration of response in the two pivotal studies, based on patient request for re-treatment, was 256-295 days (36-42 weeks) for the 200 Unit dose group compared to 92 days (13 weeks) with placebo. The median duration of response, based on patient request for re-treatment, in patients who continued into the open label extension study and received treatments with only BOTOX 200 Units (N=174), was 253 days (~36 weeks).

For all efficacy endpoints, patients experienced consistent response with re-treatment.

In the pivotal studies, none of the 475 neurogenic detrusor overactivity patients with analyzed specimens developed neutralising antibodies. In patients with analysed specimens in the drug development program (including the open-label extension study), neutralising antibodies developed in 3 of 300 patients (1.0%) after receiving only BOTOX 200 Unit doses and 5 of 258 patients (1.9%) after receiving at least one 300 Unit dose. Four of these eight patients continued to experience clinical benefit. Compared to the overall BOTOX treated population, patients who developed neutralising antibodies generally had shorter duration of response and consequently received treatments more frequently (see section 4.4).

#### **Post-approval Study**

A placebo controlled, double-blind post-approval study was conducted in multiple sclerosis (MS) patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity who were not adequately managed with at least one anticholinergic agent and not catheterising at baseline. These patients were randomised to receive either 100 Units of BOTOX (n=66) or placebo (n=78).

Significant improvements compared to placebo in the primary efficacy variable of change from baseline in daily frequency of incontinence episodes were observed for BOTOX (100 Units) at the primary efficacy time

point at week 6, including the percentage of dry patients. Significant improvements in urodynamic parameters, and Incontinence Quality of Life questionnaire (I-QOL), including avoidance limiting behaviour, psychosocial impact and social embarrassment were also observed.

Results from the post-approval study are presented below:

**Primary and Secondary Endpoints at Baseline and Change from Baseline in Post-Approval Study of BOTOX 100 Units in MS patients not catheterising at baseline:**

	<b>BOTOX 100 Units (N=66)</b>	<b>Placebo (N=78)</b>	<b>p-values</b>
<b><u>Daily Frequency of Urinary Incontinence*</u></b>			
<u>Mean Baseline</u>	<u>4.2</u>	<u>4.3</u>	
<u>Mean Change at Week 2</u>	<u>-2.9</u>	<u>-1.2</u>	<u>p&lt;0.001</u>
<b><u>Mean Change at Week 6<sup>a</sup></u></b>	<b><u>-3.3</u></b>	<b><u>-1.1</u></b>	<b><u>p&lt;0.001</u></b>
<u>Mean Change at Week 12</u>	<u>-2.8</u>	<u>-1.1</u>	<u>p&lt;0.001</u>
<b><u>Maximum Cystometric Capacity (mL)</u></b>			
<u>Mean Baseline</u>	<u>246.4</u>	<u>245.7</u>	
<b><u>Mean Change at Week 6<sup>b</sup></u></b>	<b><u>+127.2</u></b>	<b><u>-1.8</u></b>	<b><u>p&lt;0.001</u></b>
<b><u>Maximum Detrusor Pressure during 1<sup>st</sup> Involuntary Detrusor Contraction (cmH<sub>2</sub>O)</u></b>			
<u>Mean Baseline</u>			
<b><u>Mean Change at Week 6<sup>b</sup></u></b>	<u>35.9</u>	<u>36.1</u>	
	<b><u>-19.6</u></b>	<b><u>+3.7</u></b>	<b><u>p=0.007</u></b>
<b><u>Incontinence Quality of Life Total Score<sup>c,d</sup></u></b>			
<u>Mean Baseline</u>	<u>32.4</u>	<u>34.2</u>	
<b><u>Mean Change at Week 6<sup>b</sup></u></b>	<b><u>+40.4</u></b>	<b><u>+9.9</u></b>	<b><u>p&lt;0.001</u></b>
<u>Mean Change at Week 12</u>	<u>+38.8</u>	<u>+7.6</u>	<u>p&lt;0.001</u>

\* Percentage of dry patients (without incontinence) throughout week 6 was 53.0% (100 Unit BOTOX group) and 10.3% (placebo)

<sup>a</sup> Primary endpoint

<sup>b</sup> Secondary endpoints

<sup>c</sup> I-QOL total score scale ranges from 0 (maximum problem) to 100 (no problem at all).

<sup>d</sup> The pre-specified minimally important difference (MID) for I-QOL total score was 11 points based on MID estimates of 4-11 points reported in neurogenic detrusor overactivity patients.





The median duration of response in this study, based on patient request for re-treatment, was 362 days (~52 weeks) for BOTOX 100 Unit dose group compared to 88 days (~13 weeks) with placebo.

...

#### Forehead Lines

822 patients with moderate to severe forehead lines and glabellar lines seen at maximum contraction, either alone (N=254, Study 191622-142) or also with moderate to severe crow's feet lines seen at maximum smile (N=568, Study 191622-143), were enrolled and included in the primary populations for analyses of all primary and secondary efficacy endpoints. In the clinical studies forehead lines were treated in conjugation with glabellar lines.

For both investigator and patient assessments, the proportion of patients achieving none or mild forehead lines seen at maximum eyebrow elevation following BOTOX injections was greater than patients treated with placebo at day 30, the timepoint of the primary efficacy endpoint (Table 2). The proportions of patients achieving at least a 1-grade improvement in forehead line severity from baseline at rest, and achieving none or mild upper facial line severity at maximum contraction are also provided.

Table 2: Day 30: Investigator and Patient Assessment of Forehead Lines and Upper Facial Lines at Maximum Contraction and Rest

Clinical Study	Endpoint	BOTOX	Placebo	BOTOX	Placebo
		Investigator Assessment		Patient Assessment	
Study 191622-142 40 U (20 U forehead lines + 20 U glabellar lines)	Forehead Lines at Max Contraction <sup>a</sup>	94.8% (184/194)	1.7% (1/60)	87.6% (170/194)	0.0% (0/60)
		p < 0.0005		p < 0.0005	
	Forehead Lines at Rest <sup>b</sup>	86.2% (162/188)	22.4% (13/58)	89.7% (174/194)	10.2% (6/59)
		p < 0.0001		p < 0.0001	
Study 191622-143 40 U (20 U forehead lines + 20 U glabellar lines)	Forehead Lines at Max Contraction <sup>a</sup>	90.5% (201/222)	2.7% (3/111)	81.5% (181/222)	3.6% (4/111)
		p < 0.0005		p < 0.0005	
	Forehead Lines at Rest <sup>b</sup>	84.1% (185/220)	15.9% (17/107)	83.6% (184/220)	17.4% (19/109)
		p < 0.0001		p < 0.0001	
Study 191622-143 64 U (20 U forehead lines + 20 U glabellar lines + 24 U crow's feet lines)	Forehead Lines at Max Contraction <sup>a</sup>	93.6% (220/235)	2.7% (3/111)	88.9% (209/235)	3.6% (4/111)
		p < 0.0005		p < 0.0005	
	Upper Facial Lines at Max Contraction <sup>c</sup>	56.6% (133/235)	0.9% (1/111)	n/a	
		p < 0.0001			

<sup>a</sup> Proportion of patients achieving none or mild FHL severity at maximum eyebrow elevation

<sup>b</sup> Proportion of patients with at least a 1-grade improvement from baseline of FHL severity at rest

<sup>c</sup> Proportion of responders defined as the same patient achieving none or mild in forehead lines, glabellar lines, and crow's feet lines for each facial region at maximum contraction

BOTOX injections significantly reduced the severity of forehead lines seen at maximum eyebrow elevation compared to placebo for up to 6 months ( $p < 0.05$ ): This was measured by the proportion of patients achieving a forehead lines severity rating of none or mild at maximum eyebrow elevation in both pivotal studies; until day 150 in Study 191622-142 (21.6% with BOTOX treatment compared to 0% treated with placebo) and day 180 in Study 191622-143 (6.8% with BOTOX treatment compared to 0% treated with placebo).

When all 3 areas were treated simultaneously in Study 191622-143 (BOTOX 64 U group), BOTOX injections significantly reduced the severity of glabellar lines for up to 6 months (5.5% with BOTOX treatment compared to 0% treated with placebo), lateral canthal lines for up to 6 months (3.4% with BOTOX treatment compared to 0% treated with placebo) and forehead lines for up to 6 months (9.4% with BOTOX treatment compared to 0% treated with placebo).

A total of 116 and 150 patients received 3 cycles over 1 year of bOTOX 40 Units (20 Units forehead lines with 20 Units glabellar lines) and 64 Units (20 Units forehead lines, 20 Units glabellar lines, and 24 Units crow's feet lines), respectively. The response rate for forehead lines improvement was similar across all treatment cycles.

Using the FLO-11 Questionnaire, improvements in patient-reported perceptions of how bothered they were by their forehead lines, looking older than their actual age, and attractiveness were observed in a significantly ( $p < 0.001$ ) greater proportion of patients on BOTOX 40 Units (20 Units forehead lines with 20

Units glabellar lines) and 64 Units (20 Units forehead lines, 20 Units glabellar lines, and 24 U crow's feet lines) compared to placebo at the primary timepoint of day 30 in Studies 191622-142 and 191622-143.

Using the Facial Lines Satisfaction Questionnaire (FLSQ), 78.1% (150/192) of patients in Study 191622-142 and 62.7% (138/220) in Study 191622-143 reported improvements in appearance-related and emotional impacts (as defined by items pertaining to feeling older, negative self-esteem, looking tired, feeling unhappy, looking angry) with BOTOX 40 Units (20 Units forehead lines with 20 Units glabellar lines) treatment compared to patients treated with placebo 19.0% (11/58) in Study 191622-142 and 18.9% (21/111) in Study 191622-143 at day 30 (p < 0.0001 in both studies).

On the same questionnaire, 90.2% (174/193) of patients in Study 191622-142 and 79.2% (175/221, 40 Units), or 86.4% (203/235, 64 Units) in Study 191622-143 reported they were "very satisfied"/ "mostly satisfied" with BOTOX 40 Units or 64 Units compared to patients treated with placebo (1.7% [1/58], 3.6% [4/110] in Study 191622-142 and Study 191622-143, respectively), at the primary timepoint of day 60 using the FLSQ (p < 0.0001 in both studies).

In the pivotal studies, 3.7% (22/587) of patients were older than 65 years of age. Patients in this age group had a treatment response, as assessed by the investigator, of 86.7% (13/15) (at Day 30) for BOTOX compared to 28.6% (2/7) for placebo. Responder rates in this BOTOX-treated subgroup were similar to those in the overall population, but statistical significance was not reached and comparisons are difficult to make when compared to placebo due to the small number of patients.

עלון לצרכן:

## 1. למה מועדת התרופה

...

הפרעות בעור

בוטוקס מותווה לטיפול ב-

הפחתת הזעת יתר בבתי השחי במבוגרים, כאשר טיפולים אחרים אינם עוזרים.

בשיפור זמני במראה של:

- קמטוטים אנכיים בין הגבות אשר נראים בעת קימוט מצח ("קמטוטי זעף") מירבי

ו/או

- קמטוטים בצורת מניפה היוצאים מפינות העיניים והנראים בעת חיוך מירבי

ו/או

- קמטוטים במצח הנראים בעת הרמת גבות מירבית במקרים בהם לחומרת הקמטוטים בפנים ישנה השפעה פסיכולוגית משמעותית במבוגרים.

## 2. לפני השימוש בתרופה

...

אזהרות כלליות

כמו בכל זריקה, קיימת אפשרות שהזרקה תגרום לזיהום, כאב, נפיחות, תחושות לא רגילות בעור (כעקצוץ או חוסר תחושה), ירידה בתחושה בעור, רגישות, אדמומיות, דימום/חבורה במקום ההזרקה וירידה בלחץ דם או עילפון. זה יכול להיות כתוצאה של כאב ו/או חרדה שניתן לשייכם לפעולת ההזרקה.

תופעות לוואי אשר ייתכן וקשורות לפיזור הטוקסין הרחק ממקום ההזרקה דווחו עם בוטולינום טוקסין (כגון חולשת שרירים, קושי בבליעה או הימצאות מזון או נוזל בלתי רצויים בדרכי הנשימה). תופעות אלו יכולות להיות קלות עד חמורות, ויתכן וידרשו טיפול ובמקרים מסוימים יכולות להיות קטלניות. זהו סיכון הקיים במיוחד במטופלים עם מחלה קיימת הגורמת להם להיות רגישים לתסמינים אלו.

התקבלו דיווחים בנוגע לתגובות אלרגיות חמורות ו/או מידיעות. התסמינים יכולים לכלול פריחה, נפיחות של הפנים או הגרון, קוצר נשימה, חרחורים (בנשימה) ועילפון. תגובות אלרגיות מאוחרות (מחלה בסרום) דווחו גם כן והן יכולות לכלול תסמינים כגון חום, כאבי פרקים ופריחה בעור.

תופעות לוואי הקשורות למערכת הלב וכלי הדם כוללות קצב לב לא סדיר והתקפי לב, נראו גם במטופלים שטופלו בבוטוקס, לעיתים עם תוצאה קטלנית. יחד עם זאת לחלק ממטופלים אלו הייתה היסטוריה קודמת של גורמי סיכון לבביים.

התקפי עוויתות דווחו במבוגרים וילדים שטופלו בבוטוקס, בעיקר במטופלים הנוטים יותר להתקפים. לא ידוע אם בוטוקס הוא הגורם להתקפים אלו. התקפי עוויתות שדווחו בילדים היו בעיקר במטופלים להם שיתוק מוחין שטופלו בעוויתות שרירים בלתי פוסקות ברגליים.

...

## **מבוגרים מעל גיל 65**

קיים נסיון מוגבל בשימוש בבוטוקס, במטופלים מעל גיל 65, בהתוויות לשיפור זמני במראה הקמטוטים בפנים.

...

מטופלים המקבלים מינון מומלץ עבור שיפור זמני במראה הקמטים בפנים עלולים לחוות חולשת שרירים מוגברת

...

## **אזהרות הקשורות לשימוש בבוטוקס לשיפור זמני במראה הקמטים בפנים**

- השימוש בבוטוקס לא מומלץ עבור מטופלים עם היסטוריה של דיספגיה (קושי בלעו) והפרעות בליעה
- השימוש בבוטוקס לשיפור זמני במראה הקמטים בפנים בקמטים לא מומלץ באנשים מתחת לגיל 18

## **מבוגרים מעל גיל 65**

קיים נסיון מוגבל בשימוש בבוטוקס, במטופלים מעל גיל 65, בהתוויות לשיפור זמני במראה הקמטים בפנים.

- מינון תכוף מדי או מינון יתר עלולים להגביר סיכון להיווצרות נוגדנים. היווצרות הנוגדנים עלולה להוביל לטיפול כושל בבוטולינים טוקסין מסוג A גם עבור שימושים אחרים. על מנת להפחית את הסיכון, המרווח בין שני הטיפולים חייב להיות לא פחות משלושה חודשים.

- לעיתים נדירות, אחרי הזרקת בוטולינים טוקסין, עלולה להתרחש תגובה אלרגית.
- צניחת העפעף עלולה להתרחש אחרי טיפול

## **ילדים ומתבגרים**

הבטיחות והיעילות של בוטוקס הוכחו בילדים/מתבגרים מעל גיל שנתיים לטיפול בעיוות כף הרגל שנגרם מעוויתות שרירים בלתי פוסקות ברגליים הקשור לשיתוק מוחין.

<u>עווית כף הרגל שנגרם מעוויתות שרירים ברגליים של ילדים עם שיתוק מוחין</u>	<u>2 שנים</u>
----------------------------------------------------------------------------	---------------

מידע מוגבל קיים לגבי השימוש בבוטוקס עבור הטיפול במצבים הבאים בילדים/מתבגרים מעל גיל 12. לפיכך, לא ניתן להמליץ על מינון למצבים אלו.

<u>עוויתות שרירים בלתי פוסקות בעפעפיים, בפנים</u>	<u>12 שנים</u>
<u>פיזילה</u>	<u>12 שנים</u>
<u>צוואר וכתף</u>	<u>12 שנים</u>
<u>הזעת יתר בבתי השחי</u>	<u>12 שנים</u>
	<u>(ניסיון מוגבל במתבגרים בין 12 ל- 17 שנים)</u>

3. כיצד תשתמש בתרופה?

...  
מיכון

זמן מינימלי בין טיפולים	מיכון מקסימלי (יחידות לאזור הנדרש)		התווייה
	הטיפול הבאים	טיפול ראשון	
3 חודשים להתכווציות בעיניים	עד 100 יחידות להתכווציות בעיניים.	1.25-2.5 יחידות לאתר הזרקה. עד ל-25 יחידות לעין. להתכווציות בעיניים.	עוויתות שרירים בלתי פוסקות בעפעפיים ובפנים
לא לפני שהשפעת המנה הקודמת נפסקה	המיכון המדויק מותאם על פי הצרכים האישיים עד למקסימום של 25 יחידות לכל שריר	המיכון המדויק מותאם על פי הצרכים האישיים עד למקסימום של 25 יחידות לכל שריר	פזילה
10 שבועות	עד 300 יחידות	200 יחידות לא יותר מ-50 יחידות יוזרקו לכל אחד מאתרי ההזרקה	עוויתות שרירים בלתי פוסקות של הצוואר והכתפיים
12 שבועות	155 עד 195 יחידות	155 עד 195 יחידות לא יותר מ-5 יחידות יוזרקו לכל אחד מאתרי ההזרקה	כאב ראש במבוגרים הסובלים ממיגרנה כרונית

...

**בקמטטים במצח הנראים בהרמת גבות מירבית, בדרך כלל תבחין בשיפור תוך שבוע לאחר הטיפול.** השפעת הטיפול נראתה למשך 4 חודשים בממוצע לאחר ההזרקה. פרק הזמן בין שני טיפולים לא יקטן מ-3 חודשים. היעילות והבטיחות של הזרקות חוזרות מעבר ל-12 חודשים לא נבדקו.

...

4. תופעות לוואי

...

בערך 1 מתוך 4 מטופלים עלול לחוות תופעות לוואי לאחר הזרקת בוטוקס עבור קמטטים אנכיים בין הגבות אשר נראים בעת קימוט מצח מירבי ("קמטוטי זעף"). בערך 8% מהמטופלים עלולים לחוות תופעות לוואי לאחר הזרקת בוטוקס עבור קמטטים בצורת מניפה היוצאים מפינות העיניים הנראים בעת חיוך מירבי יחד עם/ללא טיפול בקמטטים אנכיים בין הגבות הנראים בעת קימוט מצח מירבי. בערך 20% מהמטופלים עלולים לחוות תופעות לוואי לאחר הזרקת בוטוקס עבור קמטטים במצח הנראים בעת הרמת גבות מירבית יחד עם הטיפול בקמטטים אנכיים בין הגבות הנראים בעת קימוט מצח. בערך 14% מהמטופלים עלולים לחוות תופעות לוואי כאשר טיפול בקמטי מצח יחד עם קמטטים אנכיים משולב עם טיפול בקמטטים בצורת מניפה היוצאות מפינות העיניים הנראים בעת חיוך מירבי.

תופעות לוואי אלה יכולות להיות קשורות לטיפול, טכניקת הזרקה או שניהם. צניחת העפעף, אשר עלולה להיות קשורה לטכניקת הזרקה, עולה בקנה אחד עם פעולת הרפיית שריר מקומית של בוטוקס

...

דיפוזיה של בוטולינום טוקסים לשרירים הסמוכים אפשרית כאשר מזריקים מינונים גבוהים, במיוחד בהזרקות לצוואר.

...

**זריקות לשיפור זמני במראה של קמטטים במצח וקמטטים אנכיים בין הגבות הנראים בעת קימוט מצח בטיפול יחד עם/ללא קמטטים בצורת מניפה היוצאים מפינות העיניים**

שכיחות	כאבי ראש, צניחת עפעף <sup>1</sup> , מתח בעור, חבלות במקום ההזרקה*, שטף דם (המטומה) במקום ההזרקה*, צניחת גבה <sup>2</sup> .
לא שכיחות	צניחת גבה <sup>2</sup> , כאב במקום ההזרקה*,

\* חלק מתופעות לוואי אלה יכולות להיות קשורות גם לפעולת ההזרקה.

1- הזמן החציוני לתחילת צניחת העפעף היה 9 ימים לאחר הטיפול.

2- הזמן החציוני לתחילת צניחת הגבה היה 5 ימים לאחר הטיפול

...



הרשימה הבאה מתארת **תופעות לוואי נוספות**, בכל מצב שהוא, שדווחו עבור בוטוקס מתחילת שיווקו

...

הרגשת חולי

...

צניחת העפעף/גבה

...

עין יבשה (תופעת לוואי המשוייכת להזרקות מסביב העין)  
עווית מקומית בשריר/התכווצויות שרירים בלתי רצוניות

...

נפיחות של העפעף

...

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