

## Botox «Allergan»

C *Preparat til lokal behandling av muskelspasmer.*

ATC-nr.: M03A X01

**PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning:** Hvert hetteglass inneh.: Botulinumtoksin type A fra Clostridium botulinum 50, 100 og 200 Allergan-enheter, humant albumin, natriumklorid.

**Indikasjoner:** *Nevrologiske sykdommer, symptomatisk behandling:* Fokal spastisitet i ankel og fot hos oppegående barn >2 år med cerebral parese, som et tillegg til rehabiliterende behandling. Fokal spastisitet i ankel, fot, håndledd og hånd hos voksne slagpasienter. Blefarospasme, hemifacial spasme og assosierte dystonier. Cervikal dystoni (spastisk torticollis). Symptomlindring hos voksne som oppfyller kriteriene for kronisk migrene (hodepine i  $\geq 15$  dager pr. måned hvorav minst 8 dager med migrene) og som har respondert utilfredsstillende eller er intolerante overfor profylaktisk behandling av migrene (se Forsiktighetsregler). *Blæresykdommer:* Idiopatisk overaktiv blære med symptomer på urininkontinens, trang og økt vannlatingsfrekvens hos voksne som har inadekvat respons på, eller er intolerante for antikolinerge preparater. Urininkontinens hos voksne med nevrogen overaktivitet i detrusor som følge av nevrogen blære, grunnet stabil subcervical ryggmargsskade eller multippel sklerose. *Hud- og underhudssykdommer:* Vedvarende, alvorlig primær aksillær hyperhidrose som forstyrrer daglige gjøremål og som er resistent mot topikal behandling.

**Dosering:** Anbefalt dosering i Allergan-enheter er forskjellige fra andre botulinumtoksinpreparater, og kan ikke overføres. Dersom flere forskjellige hetteglass-størrelser er del av én injeksjonsprosedyre, bør man utvise forsiktighet og sørge for at den korrekte mengden av fortynningsmiddel brukes ved rekonstituering av et bestemt antall enheter pr. 0,1 ml. Mengde fortynningsmiddel varierer mellom Botox 50 Allergan-enheter, Botox 100 Allergan-enheter og Botox 200 Allergan-enheter. Hver sprøyte bør merkes deretter. Preparatet skal kun rekonstitueres med steril ikke-konservert fysiologisk saltvannsopløsning (0,9% natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning). En egnet mengde fortynningsmiddel (se tabell nedenfor) trekkes opp i en sprøyte. Kronisk migrene bør diagnostiseres av, og Botox må kun administreres under overvåkning av, nevrologer som er spesialister på behandling av kronisk migrene. Relevante studier med geriatrisk dosering er ikke utført. Den laveste, effektive dosen med størst klinisk indisert intervall mellom injeksjonene. Optimal dosering og antall injeksjonssteder pr. muskel er ikke fastsatt for alle indikasjoner. Individuelle behandlingsregimer må ev. utarbeides. Optimal dosering bestemmes ved titrering, men maks. anbefalt dose skal ikke overskrides. Ved behandlingssvikt eller redusert effekt etter gjentatte injeksjoner, bør alternative behandlingsmetoder brukes. Ved behandling av voksne, inkl. ved behandling av flere indikasjoner, skal maks. kumulativ dose ikke overskride 400 enheter innenfor en 12-ukersperiode. **Nevrologiske sykdommer:** *Fokal spastisitet i underekstremitetene hos pediatriske pasienter:* Rekonstituert oppløsning injiseres med steril nål av passende størrelse. Nålens lengde skal bestemmes basert på muskelsted og dybde. Lokalisering av aktuelle muskler med teknikker som elektromyografisk veiledning, nervestimulering eller ultralyd anbefales. Før injeksjon kan det brukes lokal anestesi eller lokal anestesi i kombinasjon med minimal eller moderat sedasjon, iht. lokal praksis. Sikkerhet og effekt ved behandling av pediatrisk spastisitet er ikke evaluert ved generell anestesi eller dyp sedasjon/analgesi. Anbefalt dose er 4 enheter/kg kroppsvekt (maks. 37,5 enheter/muskel, maks. totaldose 150 enheter) til 8 enheter/kg kroppsvekt (maks. 75 enheter/muskel, maks. totaldose 300 enheter) fordelt på 2 steder i de affiserte musklene: Gastrocnemius medialt hode, gastrocnemius, lateralt hode, soleus og tibialis posterior. Totaldosen pr. behandlingsrunde skal ikke overskride 8 enheter/kg kroppsvekt eller 300 enheter, avhengig av hva som er lavest. Hvis aktuelt, bør pasienten vurderes for gjentatt injeksjon når klinisk effekt etter forrige injeksjon har avtatt, men ikke tidligere enn 12 uker etter forrige injeksjon. Ved behandling av begge underekstremiteter skal totaldosen ikke overskride det laveste av 10 enheter/kg kroppsvekt og 340 enheter, innenfor en 12-ukersperiode. Behandlingen er ikke tiltenkt å erstatte vanlige standard rehabiliteringsregimer. Klinisk bedring sees vanligvis innen 2 uker etter injeksjon. Behandlingen gjentas når klinisk effekt etter forrige injeksjon avtar, men ikke oftere enn hver

3. måned. *Fokal spastisitet i overekstremitetene forbundet med slag*: Preparatet injiseres ved bruk av en steril nål på 25, 27 eller 30 gauge. Nålens lengde skal bestemmes basert på muskelsted og dybde. Lokalisering av aktuelle muskler med EMG-veiledning eller nervestimuleringsteknikker kan være nyttig. Flere injeksjonssteder kan gi en mer ensartet kontakt med innerverte områder i musklene, og dette er spesielt nyttig for større muskler. Den nøyaktige dosen og antallet injeksjonssteder bør tilpasses hver pasient, basert på størrelse, antall og plassering av de aktuelle musklene, hvor alvorlig spastisiteten er, tilstedeværelse av lokal muskelsvakheter og pasientens respons på tidligere behandling.

Muskel	Samlet dose, antall steder
Flexor digitorum profundus	15-50 enheter; 1-2 steder
Flexor digitorum sublimis	15-50 enheter; 1-2 steder
Flexor carpi radialis	15-60 enheter; 1-2 steder
Flexor carpi ulnaris	10-50 enheter; 1-2 steder
Adductor pollicis	20 enheter; 1-2 steder
Flexor pollicis longus	20 enheter; 1-2 steder

*Fokal spastisitet i underekstremitetene forbundet med slag*: Preparatet injiseres ved bruk av en steril nål på 25, 27 eller 30 gauge. Nålens lengde skal bestemmes basert på muskelsted og dybde. Lokalisering av aktuelle muskler med EMG-veiledning eller nervestimuleringsteknikker kan være nyttig. Flere injeksjonssteder kan gi en mer ensartet kontakt med innerverte områder i musklene, og dette er spesielt nyttig for større muskler. Anbefalt dose for behandling av spastisitet i underekstremitetene hos voksne knyttet til ankelen og foten, er 300-400 enheter fordelt på opptil 6 muskler, som angitt i følgende tabell. Anbefalt maks. dose ved én behandling er 400 enheter. Anbefalt dose:

Muskel	Samlet dose, antall steder
Gastrocnemius	
Medialt hode	75 enheter; 3 steder
Lateralt hode	75 enheter; 3 steder
Soleus	75 enheter; 3 steder
Tibialis posterior	75 enheter; 3 steder
Flexor hallucis longus	50 enheter; 2 steder
Flexor digitorum longus	50 enheter; 2 steder
Flexor digitorum brevis	25 enheter; 1 sted

Hvis aktuelt, bør pasienten vurderes for gjentatt injeksjon når klinisk effekt etter forrige injeksjon har avtatt, men ikke tidligere enn 12 uker etter forrige injeksjon. *Blefarospasme/hemifacial spasme*: Rekonstituert oppløsning injiseres vha. en steril nål, 27-30 gauge/0,4-0,3 mm. Det anbefales å starte med å injisere 1,25-2,5 enheter i mediale og laterale orbicularis oculi i det øvre øyelokket og i laterale orbicularis oculi i det nedre. Det kan være nødvendig med ytterligere injeksjoner i området rundt øyebrynnene, i laterale orbicularis samt i øvre ansiktshalvdel dersom spasmer her påvirker synet. Ved å unngå injeksjoner nær levator palpebra superior kan en redusere risikoen for ptose. Ved å unngå injeksjoner i mediale nedre øyelokk, reduseres diffusjon i musculus obliquus inferius og risikoen for diplopi blir mindre. Vanligvis sees de første virkningene av injeksjonene etter 3 dager og når maksimalt nivå 1-2 uker etter behandling. Effekten av hver behandling varer rundt 3 måneder, og prosedyren kan gjentas ved behov. Ved gjentatt behandling kan dosen økes inntil dobbelt dose hvis responsen fra den første behandlingen vurderes som utilstrekkelig. Det synes imidlertid å være liten ytterligere effekt å oppnå ved å injisere mer enn 5 enheter pr. injeksjonssted. Startdosen bør ikke overskride 25 enheter pr. øye. Vanligvis er det ingen ytterligere fordeler ved å behandle oftere enn hver 3. måned. Ved behandling av blefarospasme bør samlet dosering ikke overskride 100 enheter hver 12. uke. Pasienter med hemifacial dystoni eller forstyrrelser i N. VII behandles som for ensidig blefarospasme, med injisering i andre affekterte ansiktsmuskler (f.eks. zygomaticus major, orbicularis oris) ved behov. *Cervikal dystoni*: I kliniske studier innebærer behandling av cervikal dystoni vanligvis injeksjon i sternokleidomastoideus, levator scapula, skalener, splenius capitis, se-

misipinalis, longissimus og/eller kappemusklene. Alle muskler som er ansvarlige for å kontrollere hodestillingen kan være involverte og derfor kreve behandling. Rekonstituert oppløsning injiseres med en passende nålestørrelse (vanligvis 25-30 gauge/0,5-0,3 mm). Riktig dosering må bestemmes ut fra faktorer som muskelmasse og graden av hypertrofi eller atrofi. Muskelaktiveringsmønstre kan endres spontant ved cervikal dystoni uten endring av klinisk form av dystoni. Hvis det er vanskelig å isolere de enkelte musklene, bør injeksjonen utføres ved hjelp av elektromyogram (EMG). Høyst 50 enheter bør gis pr. injeksjonssted og ikke mer enn 100 enheter i sternokleidomastoideus. For å redusere forekomsten av dysfagi, bør ikke sternokleidomastoideus behandles bilateralt. Det bør ikke injiseres mer enn 200 enheter totalt ved første behandling. Dosen kan ev. justeres ved neste behandling men en sammenlagt dose på 300 enheter bør ikke overskrides. Det optimale antall injeksjonssteder avhenger av størrelsen på muskelen. Klinisk bedring sees vanligvis innen 2 uker etter injeksjon. Maksimal effekt oppnås vanligvis først etter 6 uker. Behandlingsintervaller på under 10 uker anbefales ikke. Varigheten av effekten viser betydelig variasjon (fra 2-33 uker) med en normal varighet på ca. 12 uker. *Kronisk migræne*: Anbefalt dose er 155-195 enheter, som injeksjoner på 0,1 ml (tilsv. 5 enheter) rekonstituert oppløsning på 31-39 steder. Injeksjonene bør fordeles over 7 spesifikke hode-/nakkeområder, se tabellen nedenfor. Administreres i.m. med en 30-gauge, 0,5 tommers nål. Det kan være behov for en 1 tommers nål i nakke-regionen for pasienter med ekstremt tykke nakkemuskler. Med unntak av procerus-muskelen, som bør injiseres på 1 sted (medialt), bør alle musklene injiseres bilateralt med halvparten av injeksjonsstedene på venstre side, og halvparten på høyre side av hodet og nakken. Hvis det er mer fremtredende smerte steder, kan det administreres ekstra injeksjoner på én eller begge sider i opptil 3 spesifikke muskelgrupper (occipitalis, temporalis og trapezius), opptil maks. dose pr. muskel. Anbefalt dosering pr. muskel:

Hode-/nakkeområde	Total dosering (antall steder) <sup>1</sup>
Corrugator <sup>2</sup>	10 enheter (2 steder)
Procerus	5 enheter (1 sted)
Frontalis <sup>2</sup>	20 enheter (4 steder)
Temporalis <sup>2</sup>	40 enheter (8 steder) opptil 50 enheter (opptil 10 steder)
Occipitalis <sup>2</sup>	30 enheter (6 steder) opptil 40 enheter (opptil 8 steder)
Cervikal paraspinal muskelgruppe <sup>2</sup>	20 enheter (4 steder)
Trapezius <sup>2</sup>	30 enheter (6 steder) opptil 50 enheter (opptil 10 steder)
<b>Totaldoseområde:</b>	<b>155-195 enheter 31-39 steder</b>

<sup>1</sup> 1 i.m. injeksjonssted = 0,1 ml = 5 enheter.

<sup>2</sup> Dosen distribueres bilateralt.

**Blæresykdommer:** Pasienten bør ikke ha urinveisinfeksjon ved behandlingstidspunktet. Profylaktisk antibiotika bør gis 1-3 dager før behandling, på behandlingsdagen, og 1-3 dager etter behandling. Det anbefales å seponere platehemmende behandling i minst 3 dager før injeksjonsprosedyren. Ved antikoagulasjonsbehandling må pasienten følges opp nøye for å redusere risikoen for blødninger. *Overaktiv blære:* Ved behandling av urininkontinens bør preparatet administreres av lege med erfaring med vurdering og behandling av blæredysfunksjon (f.eks. urologer og urogynekologer). En intravesikal instillasjon med fortynt bedøvelse (med eller uten sedasjon) eller generell anestesi kan brukes før injeksjon. Hvis en lokal instillasjon med bedøvelse utføres, skal blæren tømmes og skylles med steril saltvannsopløsning før de neste punktene i injeksjonsprosedyren. Anbefalt dose er 100 enheter, som injeksjoner på 0,5 ml (5 enheter) fordelt på 20 steder i detrusor. Rekonstituert oppløsning (100 enheter/10 ml) injiseres i detrusormuskelen via et fleksibelt eller stivt cystoskop, og trigonomet og blærebumm må unngås. Blæren skal være instillert med nok saltvannsopløsning for å oppnå tilstrekkelig visualisering for injeksjonene, men overdistensjon skal unngås. Injeksjonsnålen skal fylles (primes) med ca. 1 ml før injeksjonene starter (avhengig av nålens lengde), for å fjerne luft. Nålen skal settes ca. 2 mm inn i detrusor, og 20 injeksjoner à 0,5 ml (totalvolum 10 ml) skal settes ca. 1 cm fra hverandre. For den siste injeksjonen skal ca. 1 ml steril saltvannsopløsning injiseres, slik at hele dosen leveres.

Saltvannsuppløsningen som brukes til visualisering av blæreveggen bør deretter tømmes ut. Pasienten bør observeres i minst 30 minutter etterpå og til en spontan blæretømming er skjedd. Klinisk forbedring kan vanligvis sees innen 2 uker. Pasienten skal vurderes for reinjeksjon når den kliniske effekten av den forrige injeksjonen er svekket (gjennomsnittlig varighet i kliniske studier er 166 dager, basert på pasientens forespørsel om gjentatt behandling), men ikke tidligere enn 3 måneder fra forrige blæreinjeksjon. **Urininkontinens pga. nevrogen overaktivitet i detrusor:** En intravesikal instillasjon med fortynt bedøvelse (med eller uten sedasjon) eller generell anestesi kan brukes før injeksjon. Hvis en lokal instillasjon med bedøvelse utføres, bør blæren tømmes og skylles med sterilt saltvann, før de neste trinnene i injeksjonsprosedyren. Anbefalt dose er 200 enheter som 1 ml (tilsv. 6,7 enheter)-injeksjoner, fordelt på 30 steder i detrusor. Rekonstituert oppløsning (200 enheter/30 ml) injiseres i detrusormuskelen via et fleksibelt eller stivt cystoskop, og trigonomet og blærebunn må unngås. Blæren bør være instillert med tilstrekkelig saltvann for å oppnå god nok visualisering for injeksjonene, men for stor distensjon bør unngås. Injeksjonsnålen skal fylles (primes) med ca. 1 ml før injeksjonene settes (avhengig av nållengden), for å fjerne luft. Nålen skal settes ca. 2 mm inn i detrusor, og 30 injeksjoner på 1 ml hver (totalt volum på 30 ml) bør fordeles ca. 1 cm fra hverandre. I den siste injeksjon bør ca. 1 ml sterilt saltvann injiseres, slik at en fullstendig dose er satt. Saltvann som brukes til visualisering av blæreveggen, bør deretter tømmes ut. Pasienten bør observeres i minst 30 minutter etterpå. Klinisk bedring inntreer vanligvis innen 2 uker. Pasienten bør vurderes for reinjeksjon når den kliniske effekten av foregående injeksjon er redusert (gjennomsnittlig varighet i kliniske studier er 256-295 dager for 200-Allerganenheter), basert på pasientens forespørsel om gjentatt behandling, men tidligst 3 måneder fra forrige blæreinjeksjon. **Hud- og underhudssykdommer:** **Primær aksillær hyperhidrose:** Rekonstituert oppløsning (100 enheter/4 ml og 200 enheter/8 ml) injiseres med en nål på 30 gauge. 50 enheter injiseres intradermalt, jevnt fordelt på flere steder ca. 1-2 cm fra hverandre, innenfor hyperhidrotisk område i hver aksille. Hyperhidrotisk område kan defineres vha. standard fargeteknikker, f.eks. Minors jod-stivelsestest. Andre doser enn 50 enheter pr. aksille kan ikke anbefales. Klinisk bedring sees som regel innen første uke etter injeksjonen. Gjentatt injeksjon av preparatet kan gis når klinisk effekt av foregående injeksjon avtar og behandlede lege finner det nødvendig. Injeksjonene bør ikke gjentas oftere hver 16. uke. **Spesielle pasientgrupper:** **Barn og ungdom:** Sikkerhet og effekt ved behandling av blefarospasme, hemifacial spasme eller cervikal dystoni eller primær aksillær hyperhidrose er ikke undersøkt hos barn <12 år. Det er begrenset erfaring med behandling av alvorlig aksillær hyperhidrose hos ungdom 12-17 år, men ingen doseringsanbefalinger kan gis da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. Sikkerhet og effekt ved behandling av fokal spastisitet hos barn <2 år er ikke fastslått. Behandling skal kun gis av lege med erfaring innen vurdering og behandling av pediatrik fokal spastisitet, og som en del av et strukturert rehabiliteringsprogram. **Eldre:** Innledende dosering bør begynne ved laveste anbefalte dosere for den spesifikke indikasjonen. For gjentatte injeksjoner anbefales det å bruke laveste, effektive dose med størst klinisk indisert intervall mellom injeksjonene. Eldre med betydelig anamnese og samtidig bruk av andre legemidler bør behandles med forsiktighet. Begrensede data for behandling av spastisitet i ankel og fot etter slag hos eldre >65 år. **Tilberedning/Håndtering:** Tilberedning av injeksjonsvæsken og fylling av injeksjonssprøyten bør skje over papirhåndklær med plastunderlag for å fange opp ev. søl. Preparatet skal kun rekonstitueres med sterilt ikke-konservert fysiologisk saltvannsuppløsning (0,9% natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning). Skal ikke blandes med andre legemidler. Egnert mengde oppløsningsmiddel trekkes opp i en sprøyte. **Fortynning ved overaktiv blære ved bruk av 2 hetteglass med 50 enheter:** Rekonstituer 2 hetteglass med 50 enheter, hver med 5 ml 0,9% natriumklorid injeksjonsvæske og bland forsiktig. Trekk de 5 ml fra hvert hetteglass inn i én enkelt 10 ml-sprøyte. Dette vil resultere i en 10 ml-sprøyte som inneholder totalt 100 enheter. Bruk umiddelbart etter rekonstitusjon i sprøyten. Kast ubrukt saltvannsuppløsning. **Fortynning ved overaktiv blære ved bruk av et hetteglass med 100 enheter:** Rekonstituer et hetteglass med 100 enheter med 10 ml 0,9% natriumklorid injeksjonsvæske og bland forsiktig. Trekk de 10 ml fra hetteglasset inn i en 10 ml-sprøyte. Dette vil resultere i en 10 ml-sprøyte som inneholder totalt 100 enheter. Bruk umiddelbart etter rekonstitusjon i sprøyten. Kast ubrukt saltvannsuppløsning. **Fortynning ved overaktiv blære ved bruk av et hetteglass med 200 enheter:** Rekonstituer et hetteglass med 200 enheter med 8 ml 0,9% natriumklorid injeksjonsvæske og bland forsiktig. Trekk 4 ml fra hetteglasset inn i en 10 ml sprøyte. Fullfør

rekonstitueringen ved å tilføre 6 ml 0,9% natriumklorid injeksjonsvæske i 10 ml-sprøyten og bland forsiktig. Dette vil resultere i en 10 ml-sprøyte som inneholder totalt 100 enheter. Bruk umiddelbart etter rekonstituering i sprøyten. Kast ubrukt saltvannsoppløsning. Dette produktet er kun til engangsbruk og all ubrukt, rekonstituert oppløsning skal kastes. *Fortynning ved urininkontinens grunnet nevrogen overaktivitet i detrusor ved bruk av 4 hetteglass med 50 enheter:* Rekonstituer 4 hetteglass med 50 enheter, hvert med 3 ml 0,9% natriumklorid injeksjonsvæske og bland forsiktig. Trekk 3 ml fra det første hetteglasset og 1 ml fra det andre hetteglasset inn i en 10 ml-sprøyte. Trekk 3 ml fra det tredje hetteglasset og 1 ml fra det fjerde hetteglasset inn i en annen 10 ml-sprøyte. Trekk de resterende 2 ml fra det andre og det fjerde hetteglasset inn i en tredje 10 ml-sprøyte. Fullfør rekonstitueringen ved å tilføre 6 ml 0,9% natriumklorid injeksjonsvæske i hver av de tre 10 ml-sprøytene og bland forsiktig. Dette vil gi tre 10 ml-sprøyter som inneholder totalt 200 enheter. Bruk umiddelbart etter rekonstituering i sprøyten. Kast ubrukt saltvannsoppløsning. *Fortynning ved urininkontinens grunnet nevrogen overaktivitet i detrusor ved bruk av 2 hetteglass med 100 enheter:* Rekonstituer 2 hetteglass med 100 enheter, hvert med 6 ml 0,9% natriumklorid injeksjonsvæske og bland forsiktig. Trekk 4 ml fra hvert hetteglass inn i hver av de to 10 ml-sprøytene. Trekk de resterende 2 ml fra hvert hetteglass inn i en tredje 10 ml-sprøyte. Fullfør rekonstitueringen ved å tilføre 6 ml 0,9% natriumklorid injeksjonsvæske i hver av de tre 10 ml-sprøytene og bland forsiktig. Dette vil gi tre 10 ml-sprøyter som inneholder totalt 200 enheter. Bruk umiddelbart etter rekonstituering i sprøyten. Kast ubrukt saltvannsoppløsning. *Fortynning ved urininkontinens grunnet nevrogen overaktivitet i detrusor ved bruk av et hetteglass med 200 enheter:* Rekonstituer et hetteglass med 200 enheter med 6 ml 0,9% natriumklorid injeksjonsvæske og bland forsiktig. Trekk 2 ml fra hetteglasset inn i hver av tre 10 ml-sprøyter. Fullfør rekonstitueringen ved å tilføre 8 ml 0,9% natriumklorid injeksjonsvæske i hver av de tre 10 ml-sprøytene og bland forsiktig. Dette vil gi tre 10 ml-sprøyter som inneholder totalt 200 enheter. Bruk umiddelbart etter rekonstituering i sprøyten. Kast ubrukt saltvannsoppløsning. *Fortynning ved andre indikasjoner:*

Resulterende dose (enheter pr. 0,1 ml)	Mengde fortynningsmiddel (0,9% natriumklorid injeksjonsvæske) 50 enheter	Mengde fortynningsmiddel (0,9% natriumklorid injeksjonsvæske) 100 enheter	Mengde fortynningsmiddel (0,9% natriumklorid injeksjonsvæske) 200 enheter
20 enheter	0,25 ml	0,5 ml	1 ml
10 enheter	0,5 ml	1 ml	2 ml
5 enheter	1 ml	2 ml	4 ml
2,5 enheter	2 ml	4 ml	8 ml
1,25 enheter	4 ml	8 ml	-

Siden preparatet kan denatureres av bobledannelse eller tils varende kraftig omrøstelse, bør fortynningsmidlet sprøytes forsiktig inn i hetteglasset. Hetteglasset bør kasseres dersom vakuemet i hetteglasset ikke trekker fortynningsmidlet inn. Ferdig tilberedt preparat er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning uten partikler og kan oppbevares i 24 timer i kjøleskap. Dato og tid for rekonstitueringen bør noteres på etiketten. Ved ytterligere fortynning ved intradetrusor-injeksjon, bør preparatet brukes umiddelbart. **Administrering:** Til i.m. bruk. **Kontraindikasjoner:** Kjent overfølsomhet for innholdstoffene. Infeksjon på det planlagte injeksjonsstedet. Kontraindisert ved kontroll av blæresykdommer hos pasienter som har urinveisinfeksjon ved behandlingstidspunktet, hos pasienter med akutt urinretensjon på behandlingstidspunktet som ikke rutinemessig kateteriseres, hos pasienter som ikke er villige og/eller i stand til å starte opp med kateterisering etter behandling hvis dette er nødvendig. **Forsiktighetsregler:** Anbefalte doser og doseringshyppighet bør ikke overskrides pga. faren for overdosering, forverret muskelsvakhet, fjern spredning av toksin og dannelse av nøytraliserende antistoffer. Startdosen for nye pasienter bør begynne på den anbefalte dosen for den spesifikke indikasjonen. Forskrivere og pasienter bør være oppmerksomme på at bivirkninger kan oppstå til tross for at tidligere injeksjoner er blitt godt tolerert. Det bør derfor utvises forsiktighet ved hver administrering. Bivirkninger relatert til spredning av toksin langt unna administreringsstedet er rapportert, av og til med dødelig utfall, som i noen tilfeller var forbundet med dysfagi, lungebetennelse og/eller annen signifikant svekkelse.

Symptomene samsvarer med virkningsmekanismen til botulinumtoksin og er rapportert timer til uker etter injeksjon. Risikoen for symptomer er sannsynligvis størst hos pasienter med underliggende tilstander og komorbiditet som disponerer dem for disse symptomene, inkl. barn og ungdom som behandles for spastisitet, som behandles med høye doser. Pasienter som behandles med terapeutiske doser kan også få forverret muskelsvakhet. Nytte-/risikoimplikasjonene for den enkelte pasient bør vurderes før oppstart av behandling. Dysfagi er også rapportert etter injeksjon andre steder enn i cervikal muskulatur. Bør brukes med ekstrem forsiktighet og under nøye overvåking hos pasienter med subkliniske eller kliniske holdepunkter for defekt nevro-muskulær overføring, f.eks. myasthenia gravis eller Lambert-Eatons syndrom, hos pasienter med perifer motorisk nevropatisk sykdom (f.eks. amyotrof lateralsklerose og motorisk nevropati) og hos pasienter med underliggende neurologiske sykdommer. Slike pasienter kan ha økt følsomhet, selv ved terapeutiske doser, noe som kan medføre uttalt muskelsvakhet og økt risiko for klinisk signifikante systemiske bivirkninger, inkl. alvorlig dysfagi og respirasjonshemming. Preparatet bør brukes under spesialisttilsyn hos disse pasientene, og bør kun brukes dersom nytten av behandlingen anses å oppveie risikoen. Pasienter som tidligere har hatt dysfagi og aspirasjon bør behandles med ekstrem forsiktighet. Pasienter eller omsorgspersoner bør oppfordres til å oppsøke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis det oppstår svelge-, tale- eller respirasjonsproblemer. Pasienter med nedsatt aktivitet bør oppfordres til å gjenoppta aktivitet gradvis. Den aktuelle anatomien og alle endringer i anatomien forårsaket av tidligere kirurgiske inngrep, må være kjent før behandling, og injeksjon i utsatte anatomiske strukturer må unngås. Pneumothorax forbundet med injeksjonsprosedyre er rapportert etter administrering nær thorax. Forsiktighet bør utvises ved injeksjon i nærheten av lungene (særlig lungespissene) eller andre utsatte anatomiske strukturer. Alvorlige bivirkninger, inkl. fatale utfall, er rapportert hos pasienter som har fått injeksjoner direkte i spyttkjertler, oro-lingual-farynx-området, øsofagus eller mage, ved ikke-godkjent (off-label) bruk. Noen pasienter hadde underliggende dysfagi eller signifikant debilitet. Alvorlige og/eller umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner er rapportert i sjeldne tilfeller, inkl. anafylaksi, serumsyke, urticaria, bløtvevsødem og dyspné. Ved en slik reaksjon bør videre injeksjon avbrytes og egnet medisinsk behandling, som adrenalin, gis omgående. Ett tilfelle av anafylaksi er rapportert der en pasient døde etter injisering av Botox feilaktig fortynt med 5 ml 1 % lidokain. Det kan oppstå prosedyrerelaterte skader. En injeksjon kan gi lokalisert infeksjon, smerter, betennelse, parestesi, hypoestesi, ømhet, hevelse, erytem og/eller blødninger/blåmerker. Nålerelaterte smerter og/eller angst kan gi vasovagale reaksjoner, f.eks. synkope, hypotensjon, etc. Det bør utvises forsiktighet ved infeksjon i valgt injeksjonssted/-stedene eller når det er uttalt svakhet eller atrofi i aktuell muskel. Det bør også utvises forsiktighet ved perifer motoriske nevropatiske lidelser (f.eks. amyotrofisk lateralsklerose eller motorisk nevropati). Det er rapportert bivirkninger som omfatter hjerte-/karsystemet, f.eks. arytmie og hjerteinfarkt, iblant med fatal utgang. Noen av disse pasientene hadde risikofaktorer som omfattet hjerte-/karsykdom. Nye eller tilbakevendende krampeanfall er rapportert, spesielt hos voksne og barn som er disponerte for å få dette. Eksakt sammenheng med botulinumtoksininjeksjon er ikke fastslått. Rapporter vedrørende barn var hovedsakelig fra pasienter med cerebral parese som ble behandlet for spastisitet. Dannelse av nøytraliserende antistoffer mot botulinumtoksin type A kan redusere effekten av behandlingen. Resultater fra enkelte studier indikerer at injeksjoner med kortere mellomrom eller i høyere doser, kan gi større forekomst av antistoffdannelse. Muligheten for antistoffdannelse kan minimaliseres ved injeksjon av den laveste, effektive dosen gitt med det lengste, klinisk indiserte intervallet mellom injeksjonene. Kliniske svingninger ved gjentatt bruk kan være et resultat av varierende blandingprosedyrer, injeksjonsintervaller, hvilke muskler som er injisert eller noe varierende potensverdier som en følge av den biologiske testmetoden som er benyttet. Sikkerhet og effekt av preparatet i behandling av blefarospasme, hemifacial dystoni eller idiopatisk cervikal dystoni hos barn <12 år er ikke evaluert. *Pediatriske pasienter:* Sikkerhet og effekt ved ikke-godkjente indikasjoner er ikke fastslått. Det er svært sjeldent rapportert om mulig fjern spredning av toksin hos pasienter med komorbiditet, hovedsakelig ved cerebral parese. I disse tilfellene var dosen generelt høyere enn anbefalt. Hos barn med cerebral parese har det vært sjeldne, spontane rapporter om dødsfall, noen ganger assosiert med aspirasjonspneumoni, inkl. ved off-label bruk f.eks. i nakkeområdet. Ekstrem forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter som har signifikant neurologisk debilitet, dysfagi eller med nylig aspirasjonspneumoni eller lungesykdom. Behandling hos pasienter med dårlig underliggende helsetilstand bør kun påbegynnes

dersom mulig nytte anses å oppveie risiko. *Nevrologiske sykdommer:* Bruk som behandlingsform for fokalspasticitet er bare studert i forbindelse med vanlige standarder av behandlingsregimer, og preparatet er ikke beregnet å erstatte disse behandlingsmetodene. Preparatet er sannsynligvis ikke effektivt for å bedre bevegeligheten i et ledd med fast kontraktur. Preparatet skal ikke brukes til behandling av fokal spasticitet i ankel og fot hos slagpasienter dersom muskeltonusreduksjonen ikke kan forventes å resultere i en forbedret funksjon (f.eks. forbedring av gange), eller forbedrede symptomer (f.eks. smertereduksjon) eller å legge til rette for omsorg. I tillegg kan en forbedring i funksjonsevnen være begrenset dersom behandling initieres >2 år etter et slag eller hos pasienter med mindre alvorlig ankelspasticitet «Modified Ashworth Scale» (MAS) <3. Det bør utvises forsiktighet når man behandler voksne slagpasienter med spasticitet, som kan ha høy risiko for å falle. Preparatet skal brukes med forsiktighet ved behandling av fokal spasticitet i ankel og fot hos eldre slagpasienter med betydelig komorbiditet. Behandling skal derfor kun initieres hvis fordel av behandling oppveier potensielle risiko. Preparatet skal kun brukes til behandling av spasticitet i underekstremitetene etter vurdering fra helsepersonell med erfaring innen rehabilitering av slagpasienter. Etter markedsføring er det rapportert dødsfall (noen ganger assosiert med aspirasjonspneumoni) og mulig fjern spredning av toksin hos bam med komorbiditet, hovedsakelig med cerebral parese. *Blefarospasme:* Redusert blinking etter injeksjon av botulinumtoksin i orbicularis kan føre til hornhinneeksponering, vedvarende epitelsskade og hornhinesår, spesielt hos pasienter med forstyrrelser i N. VII. Det bør utføres nøyaktig kontroll av følsomheten i hornhinner som har vært operert tidligere. Man bør unngå injeksjon i området ved nedre øyelokk for å unngå ekotropion og aktivt behandle enhver epiteldefekt. Det kan være nødvendig med beskyttende dråper, salver, terapeutiske myke kontaktlinser eller lukking av øyet ved hjelp av øyelapp eller på annen måte. Ekkymose oppstår lett i mykt øyelokkvev. Dette kan hindres ved å trykke lett på injeksjonsstedet rett etter injeksjonen. Pga. den antikolinerge aktiviteten til botulinumtoksin, bør det utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med risiko for kammervinkelglaukom, inkl. pasienter med anatomisk trange vinkler. *Cervikal dystoni (spastisk torticollis):* Pasientene bør informeres om risikoen for å få dysfagi som kan være mild, men også alvorlig. Dysfagi kan vare i 2-3 uker etter injeksjon, og er rapportert å vare opptil 5 måneder. En følge av dysfagi er risiko for aspirasjon, dyspné og iblant behov for sondemating. Ved å begrense dosen som injiseres i sternokleidomastoideus til under 100 enheter, kan en redusere forekomsten av dysfagi. Pasienter med liten muskelmasse i nakke/hals, eller pasienter som får bilaterale injeksjoner i sternokleidomastoideus, er rapportert å ha større risiko for dysfagi. Dysfagi kan tilskrives spredningen av toksinet til øsofagusmuskulaturen. Injeksjoner i levator scapula kan være forbundet med økt risiko for øvre luftveisinfeksjon og dysfagi. Dysfagi kan bidra til nedsatt føde- og væskeinntak, og gi vekttap og dehydrering. Pasienter med subklinisk dysfagi kan ha økt risiko for å få mer alvorlig dysfagi. *Kronisk migrene:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått ved profylakse av hodepine hos pasienter med episodisk migrene (hodepine <15 dager pr. måned) eller kronisk spenningshodepine. Sikkerhet og effekt ved legemiddelutløst hodepine (sekundær hodepine) er ikke studert. *Blæresykdommer:* Hensiktsmessig medisinsk forsiktighet bør utvises når cystoskopi utføres. Hos pasienter som ikke er kateterisert, bør resturinvolument etter vannlating kontrolleres innen 2 uker etter behandling og periodevis etter behov, i opptil 12 uker. Pasienten bør instrueres til å kontakte lege ved vannlatingsproblemer, da kateterisering kan være nødvendig. *Overaktiv blære:* Menn med overaktiv blære og tegn eller symptomer på urinveisobstruksjon bør ikke behandles med preparatet. *Urininkontinens pga. neurogen overaktivitet i detrusor:* Autonom dysrefleksi forbundet med prosedyren kan forekomme. Øyeblikkelig legehjelp kan være nødvendig. *Hud- og underhudssykdommer:* Primær aksillær hyperhidrose: Anamnese og medisinsk undersøkelse, sammen med spesifikke tilleggsundersøkelser ved behov, bør utføres for å utelukke mulige årsaker til sekundær hyperhidrose (f.eks. hypertyreose, feokromocytom). Dermed unngår man symptomatisk behandling av hyperhidrose uten diagnose og/eller behandling av underliggende lidelse. *Bilkjøring og bruk av maskiner:* Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Preparatet kan imidlertid forårsake asteni, muskelsvakhet, svimmelhet og synsforstyrrelser, som kan påvirke bilkjøring og bruk av maskiner.

**Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.

Virkningen av botulinumtoksin kan forsterkes av aminoglykosidantibiotika, spektinomycin eller andre legemidler som påvirker nevro-muskulær overføring, f.eks. nevro-muskulære blokkere. Uttalt nevro-muskulær svakhet kan forverres ved administrering av et annet botulinumtoksin, før effektene av et tidligere administrert botulinumtoksin har gått over. Ingen interaksjonsstudier er utført hos barn.

**Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Utilstrekkelig klinisk erfaring. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. Når drektige mus, rotter og kaniner fikk preparatet i.m. i løpet av organogeneseperioden, var NOAEL for utviklingsforstyrrelser hhv. 4, 1 og 0,125 E/kg. Høyere doser førte til reduksjon av fosterets kroppsvekt og/eller forsinket bendannelse, og hos kaniner forekom abort. Skal ikke brukes under graviditet eller av fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, hvis ikke strengt nødvendig. *Amming:* Opplysninger mangler. Bruk under amming anbefales ikke. *Fertilitet:* Utilstrekkelige data. Studier av hann- og hunnrotter har vist redusert fertilitet.

**Bivirkninger:** Generelt oppstår bivirkninger i løpet av de første dagene etter injeksjon, og selv om de vanligvis er forbigående kan de vare i flere måneder eller i sjeldne tilfeller mer. Lokal muskelsvekkelse utgjør den forventede farmakologiske virkning av botulinumtoksin i muskelvev. Svakhet i omkringliggende muskler og/eller muskler lenger unna injeksjonsstedet er imidlertid rapportert. Som forventet ved alle injeksjonsprosedyrer, har lokal smerte, betennelse, parestesi, hypoestesi, ømhet, hevelse/ødem, erytem, lokal infeksjon, blødning og/eller blåmerker vært forbundet med injeksjonen. Nårelatert smerte og/eller angst har medført vasovagale reaksjoner, inkl. forbigående symptomatisk hypotensjon og synkope. Det er også rapportert om feber og influensasyndrom etter injeksjoner med botulinumtoksin.

**Fokal spastisitet i underekstremitetene hos pediatriske pasienter:**

Frekvens	Bivirkning
<i>Vanlige</i>	
Generelle	Unormal gange, smerter på injeksjonsstedet
Hud	Utslett
Skader/komplikasjoner	Ledd båndforstuing, hudabrasjon
<i>Mindre vanlige</i>	
Muskel-skjelettsystemet	Muskelsvakhet

**Fokal spastisitet i overekstremitetene forbundet med slag:**

Frekvens	Bivirkning
<i>Vanlige</i>	
Generelle	Blødning på injeksjonsstedet, feber, influensalignende sykdom, irritasjon på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet
Hud	Ekkymose, purpura
Muskel-skjelettsystemet	Muskelsvakhet, smerte i ekstremitet
Nevrologiske	Hypertoni
<i>Mindre vanlige</i>	
Gastrointestinale	Kvalme, oral parestesi
Generelle	Asteni, malaise, overfølsomhet på injeksjonsstedet, perifert ødem, smerte
Hud	Dermatitt, pruritus, utslett
Kar	Ortostatisk hypotensjon
Muskel-skjelettsystemet	Artralgi, bursitt
Nevrologiske	Amnesi, hodepine, hypoestesi, manglende koordinasjon, parestesi
Psykiske	Depresjon, insomni
Øre	Vertigo

**Fokal spastisitet i underekstremitetene forbundet med slag:**

Frekvens	Bivirkning
----------	------------



### *Vanlige*

Generelle	Perifert ødem
Hud	Utslett
Muskel- skjelettsystemet	Artralgi, muskelstivhet, muskelsvakhet

### *Skader/komplikasjoner*

### ***Blefarospasme, hemifacial spasme og assosierte dystonier:***

Frekvens	Bivirkning
----------	------------

### *Svært vanlige*

Øye	Øyelokksptose
-----	---------------

### *Vanlige*

Generelle	Ansiktsødem, irritasjon
Hud	Ekkymose
Øye	Fotofobi, lagofthalmus, punktkeratitt, tørre øyne, økt lakrimasjon, øyeirritasjon

### *Mindre vanlige*

Generelle	Fatigue
Hud	Utslett/dermatitt
Nevrologiske	Facialisparalyse, facialisparese, svimmelhet
Øye	Diplopi, ektropion, entropion, keratitt, synsforstyrrelser, tåkesyn

### *Sjeldne*

Øye	Øyelokksødem
-----	--------------

### *Svært sjeldne*

Øye	Korneaepiteldefekt, korneaperforasjon, ulcerøs keratitt
-----	---

### ***Cervikal dystoni:***

Frekvens	Bivirkning
----------	------------

### *Svært vanlige*

Gastrointestinale	Dysfagi
Generelle	Smerte
Muskel- skjelettsystemet	Muskelsvakhet

### *Vanlige*

Gastrointestinale	Kvalme, munntørhet
Generelle	Asteni, influensalignende sykdom, malaise
Infeksiøse	Rhinitt, øvre luftveisinfeksjon
Muskel- skjelettsystemet	Stivhet, sårhet i muskler og skjelett
Nevrologiske	Hodepine, hypertoni, hypoestesi, somnolens, svimmelhet

### *Mindre vanlige*

Generelle	Feber
Luftveier	Dysfoni, dyspné
Øye	Diplopi, øyelokksptose

### ***Kronisk migrene:***

Frekvens	Bivirkning
----------	------------

### *Vanlige*

Generelle	Smerte på injeksjonsstedet
Hud	Pruritus, utslett

Muskel-skjelettsystemet	Muskel-skjelettsmerter, muskel-skjelettstivhet, muskelkramper, muskelspenning, muskelsvakhet, myalgi, nakkesmerter
Nevrologiske	Facialisparese, hodepine, migrene
Øye	Øyelokksptose

---

*Mindre vanlige*

Gastrointestinale	Dysfagi
Hud	Hudsmerte
Muskel-skjelettsystemet	Kjevesmerte

---

**Overaktiv blære:**

---

Frekvens	Bivirkning
----------	------------

*Svært vanlige*

Infeksiøse	Urinveisinfeksjon
Nyre/urinveier	Dysuri

*Vanlige*

Infeksiøse	Bakteriuri
Nyre/urinveier	Leukocyturi, pollakisuri, urinretensjon
Undersøkelser	Økt resturinvolum <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krever ikke kateterisering.

**Urininkontinens pga. nevrogen overaktivitet i detrusor:**

---

Frekvens	Bivirkning
----------	------------

*Svært vanlige*

Infeksiøse	Bakteriuri, urinveisinfeksjon
Nyre/urinveier	Urinretensjon
Undersøkelser	Økt resturinvolum <sup>1</sup>

*Vanlige*

Gastrointestinale	Forstoppelse
Generelle	Fatigue, unormal gange
Muskel-skjelettsystemet	Muskelkramper, muskelsvakhet
Nyre/urinveier	Blæredivertikkel, dysuri <sup>2</sup> , hematuri <sup>2</sup>
Psykiske	Insomni
Skader/komplikasjoner	Autonom dysrefleksi <sup>2</sup> , fall

<sup>1</sup>Krever ikke kateterisering.

<sup>2</sup>Prosedyrerelatert bivirkning.

**Primær aksillær hyperhidrose:**

---

Frekvens	Bivirkning
----------	------------

*Svært vanlige*

Generelle	Smerte på injeksjonsstedet
-----------	----------------------------

*Vanlige*

Generelle	Asteni, blødning på injeksjonsstedet, irritasjon på injeksjonsstedet, overfølsomhet på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, smerte, ødem på injeksjonsstedet
Hud	Alopeci, hyperhidrose (non-aksillær svette), pruritus, subkutan nodul, unormal kroppslukt
Kar	Hetetokter
Muskel-skjelettsystemet	Smerte i ekstremitet

Nevrologiske Hodepine, parestesi

---

*Mindre vanlige*

Gastrointestinale Kvalme

Muskel-  
skjelettsystemet Artropati, muskelsvakhet, myalgi

---

Økt ikke-aksillær svetting er rapportert hos 4,5% innen 1 måned etter injeksjon. Tilbakegang ble sett hos ca. 30% innen 4 måneder. Mild og forbigående svakhet i armene er rapportert hos 0,7%. I en ukontrollert studie av barn 12-17 år (som fikk 50 enheter pr. aksille) oppsto smerter på injeksjonsstedet og hyperhidrose (non-aksillær svetting) hos 2 av 144 barn.

**Rapportert etter markedsføring:**

---

Frekvens Bivirkning

---

*Ukjent frekvens*

Gastrointestinale Diaré, dysfagi, forstoppelse, kvalme, magesmerte, munntørrhet, oppkast

Generelle Denerveringsatrofi, feber, malaise

Hjerte Arytmi, hjerteinfarkt

Hud Alopeci, erythema multifforme, hyperhidrose, madarose, pruritus, psoriasislignende dermatitt, utslett

Immunsystemet Anafylaktisk reaksjon, angioødem, serumsyke, urticaria

Luftveier Aspirasjonspneumoni (inkl. fatal), dyspné, respirasjonsdepresjon, respirasjonssvikt

Muskel-  
skjelettsystemet Lokale muskelrykninger/ufrivillige muskelsammentrekninger, muskelatrofi, myalgi

Nevrologiske Brakial pleksopati, dysartri, dysfoni, facialisparalyse, facialisparese, hypoestesi, krampeanfallet, muskelsvakhet, myasthenia gravis, parestesi, perifer nevropati, radikulopati, synkope

Stoffskifte/emæring Anoreksi

Øre Hypakusi, tinnitus, vertigo

Øye Strabisme, synsforstyrrelser, trangvinkelglaukom (ved behandling av blefarospasme), tåkesyn, tørre øyne (ved periokulære injeksjoner), øyelokksødem

---

**Overdosering/Forgiftning:** Overdosering med Botox er en relativ betegnelse og er avhengig av dose, administreringssted og underliggende vevsfaktorer. Ingen tilfeller av systemisk toksisitet etter feilinjeksjon er rapportert. For høye doser kan medføre lokal eller distal, generell og uttalt nevromuskulær paralyse. Peroralt inntak av Botox er ukjent. *Symptomer:* Tegn på overdosering vises ikke umiddelbart etter injeksjon. Symptomer på muskelsvakhet fjernet fra administreringsstedet som kan inkludere ptose, diplopi, svelge- og taleproblemer, generell følelse av svakhet eller respirasjonssvikt. Disse pasientene bør vurderes for ytterligere medisinsk evaluering og passende medisinsk behandling, som kan inkludere sykehusinnleggelse, bør iverksettes umiddelbart. Med økende dosering oppstår det generell og uttalt muskulær paralyse. Når muskulaturen i orofarynx og øsofagus er rammet, kan det føre til aspirasjonspneumoni. *Behandling:* Ved overdosering eller peroralt inntak, eller mistanke om overdosering, bør pasienten ha medisinsk tilsyn i opptil flere uker i tilfelle progressive tegn og symptomer på muskelsvakhet, som kan oppstå lokalt eller distalt fra administreringsstedet, skulle oppstå. Hvis respirasjonsmuskulaturen blir paralyisert eller tilstrekkelig svekket, er det nødvendig med intubering og assistert respirasjon til pasienten er restituert. Dette kan omfatte behov for trakeostomi og langvarig mekanisk respirasjon, i tillegg til andre generelle støttetiltak. Se Giftinformasjonens anbefalinger M03A X01 på [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

**Egenskaper:** *Klassifisering:* Perifert virkende muskelrelaxerende preparat. Reduserer spasmer i øyelokket forårsaket av sterke, anormale kontraksjoner. Ved injeksjon i nakkemusklene reduseres både de objektive tegn og de subjektive symptomer på spastisk halsvridning (cervikal dystoni). Det resulterer i svakere grad av hodevridning, redusert skulderheving, forminskert størrelse og styrke på hypertrofierte muskler og mindre smerte.

Injeksjon i gastrocnemiusmuskelen bedrer ankelstillingen (reduserer equinus) og bedrer derved ganglaget ved at hælen får bedre kontakt med underlaget. *Virkningsmekanisme:* Blokkerer perifer acetylkolinfrigjøring ved presynaptiske kolinerge nerveterminaler ved å spalte SNAP-25, et protein som er nødvendig for vellykket overføring og frigjøring av acetylkolin fra vesikler i nerveterminalene. Etter injeksjon skjer det først en hurtig høyaffinitetsbinding av toksin til spesifikke reseptorer på celleoverflaten. Deretter skjer det en overføring av toksinet gjennom plasmamembranen via reseptormediert endocytose. Til slutt frigjøres toksinet i cytosol. Sistnevnte prosess etterfølges av progressiv hemming av acetylkolinfrigjøring. Restitusjon etter intramuskulær injeksjon finner vanligvis sted i løpet av 12 uker etter injeksjon når nerveterminalene sprer seg og gjenoppretter kontakt med endeplatene. Etter intradermal injeksjon, der de eksokrine svettekjertlene er målet, varer effekten gjennomsnittlig 7,5 måned etter første injeksjon hos pasienter behandlet med 50 enheter pr. aksille. Hos 27,5% av pasientene varte imidlertid effekten 1 år eller mer. Det er begrenset klinisk studieerfaring med bruk ved alvorlig primær aksillær hyperhidrose hos barn 12-18 år. Effekt og sikkerhet hos denne gruppen er ikke entydig fastslått. Ved intradetrusoninjeksjon påvirkes efferente baner for detrusoraktivitet via hemming av acetylkolinfrigjøring. I tillegg hemmes afferente nevrotransmittere og sensoriske baner. *Absorpsjon:* <sup>125</sup>I-botulinum nevrotoksin A-kompleks diffunderer sakte i gastrocnemiusmuskelen etter injeksjon. *Fordeling:* Det antas at det skjer liten systemisk distribusjon ved terapeutiske doser. *Halveringstid:* Ca. 10 timer. *Metabolisme:* Nevrotoksinet metaboliseres trolig av proteaser, og de molekylære komponentene omsettes ved normale metabolske prosesser. *Utskillelse:* Via urin.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap ved 2-8°C eller i fryser (-5°C til -20°C). Kan oppbevares i inntil 5 dager ved 2-8°C etter rekonstituering. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke >24 timer ved 2-8°C, hvis ikke rekonstituering/fortynning (etc.) er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

**Andre opplysninger:** For sikker destruksjon bør ubrukte hetteglass fylles med litt vann og deretter autoklaveres. Brukte hetteglass, kanyler og søl osv. bør autoklaveres. Resterende preparat deaktiveres vha. fortynnet hypoklorittoppløsning (0,5%) i 5 minutter. Ubrukt legemiddel og avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**Pakninger og priser:** 50 enheter (hettegl.) 026491. 100 enheter (hettegl.) 002853. 200 enheter (hettegl.) 095092.

**Sist endret:** 17.02.2021

**Basert på SPC godkjent av SLV/EMA:** 12.01.2021