

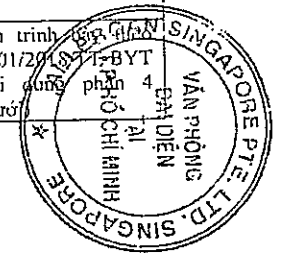
BS

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

TD/BS ngày 11... tháng 11... năm 2021
(theo công văn 13603.../QLD-DK)

Bảng so sánh tờ Hướng dẫn sử dụng
BOTOX®
(QLSP-815-14)

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị thay đổi	Ghi chú
<p><u>Rx Thuốc bán theo đơn</u></p> <p>1. TÊN THUỐC BOTOX® (Độc tố Botulinum Type A, 100 đơn vị Allergan/lọ)</p> <p>....</p>	<p><u>Rx Thuốc bán theo đơn</u></p> <p>1. TÊN THUỐC BOTOX® (Độc tố Botulinum Type A, 100 đơn vị Allergan/lọ)</p> <p>THUỐC ĐỘC Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Đề xa tầm tay trẻ em. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên bao bì.</p> <p>...</p>	<p>Sửa lại cách ghi đơn vị theo yêu cầu của Bộ Y Tế với các sản phẩm Botox</p> <p>Sửa lại cách trình bày theo thông tư 01/2018/TT-BYT</p>
<p>2. THÀNH PHẦN Độc tố Botulinum Type A, 100 đơn vị Allergan/lọ</p> <p>....</p> <p>Ngoài ra thuốc còn chứa các tá dược: Albumin (người) và natri clorid.</p>	<p>2. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC Thành phần hoạt chất: Độc tố Botulinum Type A, 100 đơn vị Allergan/lọ</p> <p>....</p> <p>Ngoài ra thuốc còn chứa các Thành phần tá dược: Albumin (người) và natri clorid.</p>	<p>Sửa lại cách ghi đơn vị theo yêu cầu của Bộ Y Tế với các sản phẩm Botox</p> <p>Sửa lại cách trình bày theo thông tư 01/2018/TT-BYT</p> <p>Bộ đánh số đề mục</p>
<p>3. DẠNG BAO CHẾ Bột sấy khô chân không, vô khuẩn để pha dung dịch tiêm.</p>	<p>3. DẠNG BAO CHẾ Bột sấy khô chân không, vô khuẩn, màu trắng dùng để pha dung dịch tiêm.</p>	<p>Bổ sung đầy đủ cách mã tá thành phẩm</p>
<p>4. DƯỢC LÝ HỌC 4.1. Dược lực học BOTOX® phong bế dẫn truyền thần kinh cơ bằng cách gắn vào các thụ thể ở tận cùng dây thần kinh vận động, đi vào tận cùng dây thần kinh và ức chế</p>	<p>4. DƯỢC LÝ HỌC 4.1. Dược lực học BOTOX® phong bế dẫn truyền thần kinh cơ bằng cách gắn vào các thụ thể ở tận cùng dây thần kinh vận động, đi vào tận cùng dây thần kinh và ức chế</p>	<p>Sửa lại cách trình bày theo thông tư 01/2018/TT-BYT (Chuyên nội dung phần 4 xuống bên dưới)</p>



sự phóng thích acetylcholin. Khi tiêm bắp với liều điều trị, BOTOX[®] gây yếu cơ tại chỗ do cắt đứt thần kinh bằng cơ chế hóa học. Khi cơ đã bị cắt đứt dẫn truyền thần kinh bằng cơ chế hóa học, cơ teo lại và có thể làm phát sinh các thụ thể của acetylcholin ngoài tiếp hợp. Đã có bằng chứng là dây thần kinh có thể mọc và phân bố lại vào cơ, vì vậy sự yếu cơ có thể hồi phục được.

Khả năng làm giảm hoạt tính của cơ của BOTOX[®] có ích trong điều trị các sự co cơ quá mức, bất thường liên quan với chứng co quắp mí. Khi tiêm vào cơ cõ, BOTOX[®] làm giảm cả những dấu hiệu khách quan và những triệu chứng chủ quan của vẹo cổ cơ thất (loạn trương lực cơ cổ) dẫn đến giảm góc quay đầu, giảm nặng cao vai, giảm kích thước và sức lực của những cơ phì đại và giảm đau.

Sau khi tiêm trong cơ thành bàng quang, BOTOX[®] tác động lên đường dẫn truyền thần kinh lý tâm của hoạt động cơ thành bàng quang thông qua ức chế giải phóng acetylcholin. Ngoài ra, BOTOX[®] ức chế dẫn truyền thần kinh hướng tâm và cảm giác.

Trong tế bào thần kinh cảm giác, BOTOX[®] ức chế sự giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh cảm giác (ví dụ: chất P, CGRP) và giảm điều hòa sự thể hiện của các thụ thể trên bề mặt tế bào (ví dụ: TRPV1). BOTOX[®] cũng ngăn chặn và làm đảo ngược sự nhạy cảm trong tế bào thần kinh cảm thụ đau.

Thông tin về thử nghiệm hiệu lực dựa trên tế bào (CBPA): Quy trình phóng thích ban đầu đối với BOTOX[®] sử dụng thử nghiệm hiệu lực dựa trên tế bào để xác định hiệu lực so với chất chuẩn tham chiếu. Thử nghiệm này đặc hiệu đối với sản phẩm BOTOX[®] của Allergan. Mỗi đơn vị BOTOX[®] tương ứng với liều gây chết trung bình (LD50) dùng trong màng bụng chuột. Do chi tiết về phương pháp đặc hiệu như chất dẫn, cách thức pha loãng và đề cương kỹ thuật phóng thí nghiệm, các đơn vị hoạt tính sinh học của BOTOX[®] không thể được so sánh với hoặc chuyển đổi thành đơn vị của bất kỳ hoạt tính độc tố botulinum nào khác.

4.2. Dược động học

Ở liều điều trị BOTOX[®] được biết là phân bố ít trên toàn thân.

Các nghiên cứu *in vitro* trên các màng liên hợp thần kinh của chuột đã được phân lập cho thấy độc tố botulinum có ái lực cao đối với các đầu tận cùng dây thần kinh phóng thích acetylcholin tại nơi liên kết với màng tiền liên hợp thần kinh (Hirokawa và Kitamura, 1979). Mặc dù có ái lực cao như vậy với đầu tận cùng dây thần kinh, đã có bằng chứng gián tiếp cho thấy là độc

sự phóng thích acetylcholin. Khi tiêm bắp với liều điều trị, BOTOX[®] gây yếu cơ tại chỗ do cắt đứt thần kinh bằng cơ chế hóa học. Khi cơ đã bị cắt đứt truyền thần kinh bằng cơ chế hóa học, cơ teo lại và có thể làm phát sinh các thụ thể của acetylcholin ngoài tiếp hợp. Đã có bằng chứng là dây thần kinh có thể mọc và phân bố lại vào cơ, vì vậy sự yếu cơ có thể hồi phục được.

Khả năng làm giảm hoạt tính của cơ của BOTOX[®] có ích trong điều trị các sự co cơ quá mức, bất thường liên quan với chứng co quắp mí. Khi tiêm vào cơ cõ, BOTOX[®] làm giảm cả những dấu hiệu khách quan và những triệu chứng chủ quan của vẹo cổ cơ thất (loạn trương lực cơ cổ) dẫn đến giảm góc quay đầu, giảm nặng cao vai, giảm kích thước và sức lực của những cơ phì đại và giảm đau.

Sau khi tiêm trong cơ thành bàng quang, BOTOX[®] tác động lên đường dẫn truyền thần kinh lý tâm của hoạt động cơ thành bàng quang thông qua ức chế giải phóng acetylcholin. Ngoài ra, BOTOX[®] ức chế dẫn truyền thần kinh hướng tâm và cảm giác.

Trong tế bào thần kinh cảm giác, BOTOX[®] ức chế sự giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh cảm giác (ví dụ: chất P, CGRP) và giảm điều hòa sự thể hiện của các thụ thể trên bề mặt tế bào (ví dụ: TRPV1). BOTOX[®] cũng ngăn chặn và làm đảo ngược sự nhạy cảm trong tế bào thần kinh cảm thụ đau.

Thông tin về thử nghiệm hiệu lực dựa trên tế bào (CBPA): Quy trình phóng thích ban đầu đối với BOTOX[®] sử dụng thử nghiệm hiệu lực dựa trên tế bào để xác định hiệu lực so với chất chuẩn tham chiếu. Thử nghiệm này đặc hiệu đối với sản phẩm BOTOX[®] của Allergan. Mỗi đơn vị BOTOX[®] tương ứng với liều gây chết trung bình (LD50) dùng trong màng bụng chuột. Do chi tiết về phương pháp đặc hiệu như chất dẫn, cách thức pha loãng và đề cương kỹ thuật phóng thí nghiệm, các đơn vị hoạt tính sinh học của BOTOX[®] không thể được so sánh với hoặc chuyển đổi thành đơn vị của bất kỳ hoạt tính độc tố botulinum nào khác.

4.2. Dược động học

Ở liều điều trị BOTOX[®] được biết là phân bố ít trên toàn thân.


Các nghiên cứu *in vitro* trên các màng liên hợp thần kinh của chuột đã được phân lập cho thấy độc tố botulinum có ái lực cao đối với các đầu tận cùng dây thần kinh phóng thích acetylcholin tại nơi liên kết với màng tiền liên hợp thần kinh (Hirokawa và Kitamura, 1979). Mặc dù có ái lực cao như vậy với đầu tận cùng dây thần kinh, đã có bằng chứng gián tiếp cho thấy là độc tố có đánh dấu phóng xạ có thể được chuyển vận theo kiểu nghịch hành lên dây cột sống. Khi các liều cao độc tố có đánh dấu phóng xạ được tiêm vào trong

Sửa lại cách trình bày theo thông tư 01/2018/TT-BYT (Chuyên nội dung phần 4 xuống bên dưới)


5/19

Handwritten notes and markings at the bottom of the page.

<p>tổ có đánh dấu phóng xạ có thể được chuyển vận theo kiểu nghịch hành lên dây cột sống. Khi các liều cao độc tố có đánh dấu phóng xạ được tiêm vào trong cơ sinh đôi căng chân của mèo, đã phát hiện ra phóng xạ ở dây cột sống trong các kết quả nghiên cứu mô sau này, ở cùng một phía với chỗ tiêm thuốc (Wiegand và cộng sự, 1976). Chưa rõ phóng xạ này có liên quan với độc tố botulinum hay không. Các dữ liệu này có thể đưa ra giả thuyết rằng có sự thu nhận ở tiền liên hợp thần kinh và vận chuyển độc tố hoặc các mảng độc tố nghịch hành qua sợi trục từ chỗ tiêm.</p> <p>5. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI BOTOX® được cung cấp trong lọ thủy tinh trong, có chứa bột sấy khô chân không vô khuẩn, với một nút cao su, vòng kín bằng nhôm chống gỉ mọ và nắp trong suốt. Hộp 1 lọ 100 đơn vị Allergan.</p>	<p>ơ sinh đôi căng chân của mèo, đã phát hiện ra phóng xạ ở dây cột sống trong các kết quả nghiên cứu mô sau này, ở cùng một phía với chỗ tiêm thuốc (Wiegand và cộng sự, 1976). Chưa rõ phóng xạ này có liên quan với độc tố botulinum hay không. Các dữ liệu này có thể đưa ra giả thuyết rằng có sự thu nhận ở tiền liên hợp thần kinh và vận chuyển độc tố hoặc các mảng độc tố nghịch hành qua sợi trục từ chỗ tiêm.</p> <p>5. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI BOTOX® được cung cấp trong lọ thủy tinh trong, có chứa bột sấy khô chân không vô khuẩn, với một nút cao su, vòng kín bằng nhôm chống gỉ mọ và nắp trong suốt. Hộp 1 lọ 100 đơn vị Allergan.</p>	<p>Sửa lại cách trình bày theo thông tư 01/2018/TT-BYT (Chuyển nội dung phần 5 xuống bên dưới)</p>
---	--	--

<p>6. CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH 6.1. Chỉ định</p> <p>.... BOTOX® được chỉ định để điều trị tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát, nặng, dai dẳng ở người lớn làm cản trở các hoạt động trong cuộc sống hằng ngày và dễ kháng với điều trị tại chỗ. BOTOX® được chỉ định để cải thiện tạm thời biểu hiện của các nếp nhăn thẳng đứng nằm giữa hai lông mày ở mức trung bình đến nặng thấy được khi cau mày (được gọi là các nếp nhăn vùng gian mày), ở người lớn dưới 65 tuổi, khi độ nặng của các nếp nhăn này có ảnh hưởng tâm lý quan trọng đối với bệnh nhân. BOTOX® được chỉ định phòng bệnh đau đầu ở người lớn bị chứng đau nửa đầu mạn tính (đau đầu ít nhất 15 ngày/tháng trong đó ít nhất 8 ngày bị chứng đau nửa đầu). </p>	<p>6. CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH 6.1. Chỉ định</p> <p>.... BOTOX® được chỉ định để điều trị tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát, nặng, dai dẳng ở người lớn làm cản trở các hoạt động trong cuộc sống hằng ngày và dễ kháng với điều trị tại chỗ. BOTOX® được chỉ định để cải thiện tạm thời biểu hiện của các nếp nhăn thẳng đứng nằm giữa hai lông mày ở mức trung bình đến nặng thấy được khi cau mày (được gọi là các nếp nhăn vùng gian mày), ở người lớn dưới 65 tuổi, khi độ nặng của các nếp nhăn này có ảnh hưởng tâm lý quan trọng đối với bệnh nhân. BOTOX® được chỉ định phòng bệnh đau đầu ở người lớn bị chứng đau nửa đầu mạn tính (đau đầu ít nhất 15 ngày/tháng trong đó ít nhất 8 ngày bị chứng đau nửa đầu). </p> <p>BOTOX® được chỉ định để cải thiện tạm thời biểu hiện của các nếp nhăn thẳng đứng nằm giữa hai lông mày ở mức trung bình đến nặng thấy được khi cau mày (được gọi là các nếp nhăn vùng gian mày), ở người lớn dưới 65 tuổi,</p>	<p>Chuyển vị trí xuống gần với các chỉ định thẩm mỹ khác (không thay đổi nội dung)</p> 
--	--	--

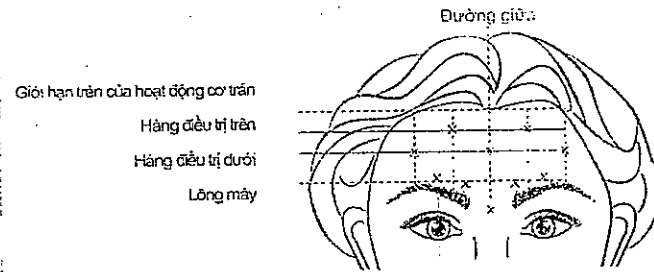
59

<p>6.2. Liều lượng và cách dùng</p> <p>Độ an toàn và hiệu quả của BOTOX® chưa được xác định đối với trẻ em dưới 2 tuổi về cơ cứng chi trên và chi dưới liên quan với bại não; đối với trẻ em dưới 12 tuổi về cơ quắp mí, cơ giật cơ nửa mặt, lác mắt, hoặc tăng tiết mồ hôi; đối với bệnh nhân dưới 16 tuổi về loạn trương lực cơ cổ hoặc đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi về cơ cứng chi trên liên quan với đột quỵ, nhưc đầu trong chứng đau nửa đầu mạn tính, bàng quang tăng hoạt động, hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang do thần kinh hoặc các nếp nhăn phần vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt.</p>	<p>khí độ nặng của các nếp nhăn này có ảnh hưởng tâm lý quan trọng đối với bệnh nhân.</p> <p>BOTOX® được chỉ định để cải thiện tạm thời biểu hiện của các nếp nhăn đuôi mắt ở mức trung bình đến nặng (nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt) ở người lớn được điều trị đơn độc hoặc đồng thời với nếp nhăn vùng gian mày.</p> <p>BOTOX® được chỉ định để cải thiện tạm thời biểu hiện của các nếp nhăn vùng trán ở mức trung bình đến nặng thấy được khi nhướng lông mày tối đa ở người lớn, khi độ nặng của các nếp nhăn này có ảnh hưởng tâm lý quan trọng đối với bệnh nhân.</p> <p>6.2. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG</p> <p>Độ an toàn và hiệu quả của BOTOX® chưa được xác định đối với trẻ em dưới 2 tuổi về cơ cứng chi trên và chi dưới liên quan với bại não; đối với trẻ em dưới 12 tuổi về cơ quắp mí, cơ giật cơ nửa mặt, lác mắt, hoặc tăng tiết mồ hôi; đối với bệnh nhân dưới 16 tuổi về loạn trương lực cơ cổ hoặc đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi về cơ cứng chi trên liên quan với đột quỵ, nhưc đầu trong chứng đau nửa đầu mạn tính, bàng quang tăng hoạt động, hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang do thần kinh hoặc các nếp nhăn phần trên của mặt vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt.</p> <p>Các nếp nhăn vùng trán: Sử dụng một kim tiêm cỡ 30 gauge, tiêm BOTOX® đã pha 4 đơn vị/0,1 mL vào 5 vị trí ở cơ trán, cho tổng liều 20 đơn vị/0,5 mL (xem hình bên dưới). Khuyến cáo điều trị các nếp nhăn vùng trán kết hợp với các nếp nhăn vùng gian mày để giảm thiểu khả năng bị xệ lông mày. Tổng liều điều trị các nếp nhăn vùng trán (20 đơn vị) kết hợp với các nếp nhăn vùng gian mày (20 đơn vị) là 40 đơn vị/1,0 mL.</p> <p>Khi xác định vị trí của các chỗ tiêm thích hợp ở cơ trán, đánh giá mối quan hệ tổng thể giữa kích thước vùng trán của bệnh nhân và sự phân bố hoạt động của cơ trán.</p> <p>Xác định vị trí các hàng điều trị ngang sau đây bằng cách sờ nắn nhẹ vùng trán lúc nghỉ và lúc nhướng lông mày tối đa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Giới hạn trên của hoạt động của cơ trán: khoảng 1 cm ở trên nếp nhăn vùng trán cao nhất - Hàng điều trị dưới: giữa giới hạn trên của hoạt động của cơ trán và lông mày, ít nhất 2 cm ở trên lông mày 	<p>Cập nhật chỉ định mới</p> <p>Cập nhật theo CCDS</p> 
--	--	--

5/1

- Hàng điều trị trên: giữa giới hạn trên của hoạt động của cơ trán và hàng điều trị dưới
- Đặt 5 mũi tiêm tại điểm giao nhau của các hàng điều trị ngang với các mốc dọc sau đây:
 - Trên hàng điều trị dưới ở đường giữa của mắt, và 0,5 - 1,5 cm từ giữa ra đường nối thái dương được sờ nắn (đường thái dương); lặp lại cho phía bên kia.
 - Trên hàng điều trị trên, nằm giữa các vị trí bên và giữa trên hàng điều trị dưới; lặp lại cho phía bên kia.

Cập nhật theo CCDS



Sự cải thiện độ nặng của các nếp nhăn vùng trán thấy được khi nhướng lông mày tối đa xảy ra trong vòng 1 tuần điều trị. Thời gian đến khi điều trị lặp lại BOTOX® đối với các nếp nhăn vùng trán là khoảng 4 tháng. Độ an toàn và hiệu quả của việc tiêm liều BOTOX® thường xuyên hơn mỗi 3 tháng chưa được đánh giá trên lâm sàng. Để điều trị đồng thời với nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt, tổng liều là 64 đơn vị, gồm 20 đơn vị đối với các nếp nhăn vùng trán, 20 đơn vị đối với các nếp nhăn vùng gian mày và 24 đơn vị đối với nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt.

Sử dụng ở người cao tuổi

Nói chung, các nghiên cứu lâm sàng về BOTOX® đã không xác định được sự khác biệt về đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ. Cần thận trọng khi chọn liều cho một bệnh nhân cao tuổi, thông thường bắt đầu ở mức thấp của khoảng liều dùng.

Sử dụng ở người cao tuổi

Nói chung, các nghiên cứu lâm sàng về BOTOX® đã không xác định được sự khác biệt về đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ. Cần thận trọng khi chọn liều cho một bệnh nhân cao tuổi, thông thường bắt đầu ở mức thấp của khoảng liều dùng.

Chuyên vị trí xương mục
CANH BAO VÀ THẬN
TRỌNG (không thay đổi nổi
dùng)

1/1

1/1

<p>...</p> <p>6.3. Chống chỉ định</p> <p>...</p> <p><i>(Nội dung không thay đổi)</i></p>	<p>6.3. CHỐNG CHỈ ĐỊNH</p> <p>.....</p> <p><i>(Nội dung không thay đổi)</i></p>	<p>Bỏ đánh số đề mục</p>
---	--	--------------------------

<p>7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG</p> <p>...</p> <p>Độ an toàn và hiệu quả của BOTOX® trong điều trị các nếp nhăn vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt ở người dưới 18 tuổi chưa được chứng minh.</p> <p>...</p> <p><u>Nếp nhăn vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt</u></p> <p>...</p> <p><u>Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú:</u></p> <p><i>Phụ nữ có thai</i></p> <p>.....</p> <p><i>Phụ nữ cho con bú</i></p> <p>.....</p> <p><u>Sử dụng ở trẻ em:</u></p> <p>...</p> <p>Độ an toàn và hiệu quả của BOTOX® chưa được xác định đối với trẻ em dưới 2 tuổi bị bại não; đối với trẻ em dưới 12 tuổi bị co quắp mí, co giật cơ nửa mặt, lác mắt, hoặc tăng tiết mồ hôi; đối với bệnh nhân dưới 16 tuổi bị loạn trương lực cơ cổ hoặc đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi bị co cứng liên quan với đột quỵ, nhưc đầu trong chứng đau nửa đầu mạn tính, bàng quang tăng hoạt động, hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang do thần kinh, nếp nhăn vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt.</p>	<p>7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC</p> <p>...</p> <p>Độ an toàn và hiệu quả của BOTOX® trong điều trị các nếp nhăn phần trên của mặt vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt ở người dưới 18 tuổi chưa được chứng minh.</p> <p>...</p> <p><u>Các nếp nhăn phần trên của mặt (Nếp nhăn vùng gian mày, và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt và nếp nhăn vùng trán)</u></p> <p>...</p> <p><u>Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú:</u></p> <p><i>Phụ nữ có thai</i></p> <p>.....</p> <p><i>Phụ nữ cho con bú</i></p> <p>.....</p> <p><u>Sử dụng ở trẻ em:</u></p> <p>...</p> <p>Độ an toàn và hiệu quả của BOTOX® chưa được xác định đối với trẻ em dưới 2 tuổi bị bại não; đối với trẻ em dưới 12 tuổi bị co quắp mí, co giật cơ nửa mặt, lác mắt, hoặc tăng tiết mồ hôi; đối với bệnh nhân dưới 16 tuổi bị loạn trương lực cơ cổ hoặc đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi bị co cứng liên quan với đột quỵ, nhưc đầu trong chứng đau nửa đầu mạn tính, bàng quang tăng hoạt động, hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang do thần kinh, các nếp nhăn phần trên của mặt vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt.</p> <p><u>Sử dụng ở người cao tuổi:</u></p>	<p>Cập nhật theo CCDS</p> <p>Tách phần này thành mục riêng, không nằm trong Cảnh báo và thận trọng</p> <p>Cập nhật theo CCDS</p> <p>Chuyển vị trí từ trên xuống (không thay đổi nội dung)</p>
--	---	---

55

<p><u>Tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc:</u></p>	<p>Nói chung, các nghiên cứu lâm sàng về BOTOX[®] đã không xác định được sự khác biệt về đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ. Cần thận trọng khi chọn liều cho một bệnh nhân cao tuổi, thông thường bắt đầu ở mức thấp của khoảng liều dùng.</p> <p><u>Tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc:</u></p> <p>SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ: <i>Phụ nữ có thai</i> <i>Phụ nữ cho con bú</i></p> <p>ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:</p>	<p>Chuyên vị trí xuống dưới (không thay đổi nội dung)</p> <p>Tách phần này thành mục riêng, không nằm trong Cảnh báo và thận trọng</p>
<p>8. TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC</p>	<p>8. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC</p>	<p>Bỏ danh số đề mục</p>
<p>9. TÁC DỤNG PHỤ <u>Các nếp nhăn vùng gian mày:</u> Dữ liệu được mô tả trong bảng dưới đây liệt kê các phản ứng phụ được báo cáo ở > 1% đối tượng được điều trị bằng BOTOX[®] (N=405) từ 18-75 tuổi đã được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược để đánh giá việc sử dụng BOTOX[®] trong việc cải thiện bề ngoài của các nếp nhăn vùng gian mày. Các phản ứng phụ được báo cáo ở > 1% bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX[®] và thường xuyên hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược trong các nghiên cứu lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược</p>	<p>9. TÁC DỤNG KHÔNG MUỐN MUỐN CỦA THUỐC <u>Các nếp nhăn vùng gian mày:</u> Dữ liệu được mô tả trong bảng dưới đây liệt kê các phản ứng phụ được báo cáo ở > 1% đối tượng được điều trị bằng BOTOX[®] (N=405) từ 18-75 tuổi đã được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược để đánh giá việc sử dụng BOTOX[®] trong việc cải thiện bề ngoài của các nếp nhăn vùng gian mày. Các phản ứng phụ được báo cáo ở > 1% bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX[®] và thường xuyên hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược trong các nghiên cứu lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược</p>	<p>Bỏ danh số đề mục và sửa tiêu đề theo TT 01/2018/TT-BYT.</p> <p>Chuyên vị trí xuống gần với các chỉ định thẩm mỹ khác (không thay đổi nội dung)</p> <p><i>Ar</i></p>



59

12/11/2018

Phản ứng phụ theo nhóm hệ cơ quan	BOTOX [†] (N=405)	Giả dược (N=130)
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm Đau mắt	6 (1.5%)	0 (0%)
Rối loạn hệ thần kinh Liệt mắt	5 (1.2%)	0 (0%)
Rối loạn mắt Sa mi mắt	13 (3.2%)	0 (0%)
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết Yếu cơ	6 (1.5%)	0 (0%)

Đau nửa đầu mạn tính:

...

Bảng quang tăng hoạt động:

...

Phản ứng phụ theo nhóm hệ cơ quan	BOTOX [†] (N=405)	Giả dược (N=130)
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm — Đau mắt	6 (1.5%)	0 (0%)
Rối loạn hệ thần kinh — Liệt mắt	5 (1.2%)	0 (0%)
Rối loạn mắt — Sa mi mắt	13 (3.2%)	0 (0%)
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết — Yếu cơ	6 (1.5%)	0 (0%)

Đau nửa đầu mạn tính:

...

Bảng quang tăng hoạt động:

...

Các nếp nhăn vùng gian mày:

Dữ liệu được mô tả trong bảng dưới đây liệt kê các phản ứng phụ được báo cáo ở > 1% đối tượng được điều trị bằng BOTOX[†] (N=405) từ 18-75 tuổi đã được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược để đánh giá việc sử dụng BOTOX[†] trong việc cải thiện bề ngoài của các nếp nhăn vùng gian mày.

Các phản ứng phụ được báo cáo ở > 1% bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX[†] và thường xuyên hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược trong các nghiên cứu lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược

Phản ứng phụ theo nhóm hệ cơ quan	BOTOX [†] (N=405)	Giả dược (N=130)
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm Đau mắt	6 (1.5%)	0 (0%)
Rối loạn hệ thần kinh		

Chuyển vị trí xuống gần với các chỉ định thẩm mỹ khác (không thay đổi nội dung)

Handwritten signature

Liệt mắt	5 (1,2%)	0 (0%)
Rối loạn mắt Sa mi mắt	13 (3,2%)	0 (0%)
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết Yếu cơ	6 (1,5%)	0 (0%)

Nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt:

Nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt:

Các nếp nhăn vùng trán:

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng bất lợi thường gặp nhất trong các nghiên cứu lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược sau khi tiêm BOTOX® đối với các nếp nhăn vùng trán và các nếp nhăn vùng gian mày.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở ≥ 1% bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX® và thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược trong các nghiên cứu lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược

Phản ứng bất lợi theo nhóm hệ cơ quan	BOTOX® (20 đơn vị đối với các nếp nhăn vùng trán cùng với 20 đơn vị đối với các nếp nhăn vùng gian mày) (N=665)	Giả dược (N=315)
Rối loạn hệ thần kinh		
Nhức đầu	58 (8,7%)	17 (5,4%)
Rối loạn mắt		
Sa mi mắt	13 (1,9%)	1 (0,3%)
Rối loạn da và mô dưới da		
Xệ lông mày	13 (2,0%)	0 (0%)
Căng cứng da	10 (1,5%)	0 (0%)

Cập nhật theo CCDS cho chỉ định mới

17

50

12/12

Kinh nghiệm hậu mĩ: Danh sách sau đây bao gồm các phản ứng phụ của thuốc hoặc các phản ứng phụ khác có ý nghĩa về y học đã được báo cáo kể từ khi thuốc được bán trên thị trường, không kể chỉ định, và có thể được thêm vào những phản ứng đã trích dẫn trong các phần Cảnh báo và Thận trọng, và Phản ứng phụ: mất phân bố thần kinh teo cơ, ức chế hô hấp và/hoặc suy hô hấp, khó thở, viêm phổi hít, loạn vận ngôn, khó phát âm, khô miệng, lác mắt, bệnh thần kinh ngoại biên, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, sốt, chán ăn, nhìn mờ, rối loạn thị giác, giảm thính lực, ù tai, chóng mặt, liệt mặt, liệt nhẹ mắt, bệnh đốm rớt thần kinh cánh tay, bệnh rễ thần kinh, ngứa, giảm cảm giác, khó chịu, đau cơ, nhược cơ nặng, dị cảm, ban, ban đỏ da dạng ngứa, viêm da dạng vảy nến, tăng tiết mồ hôi và rụng tóc, kể cả rụng lông mi, lông mày.

Chứng hờ mi được báo cáo sau khi tiêm BOTOX* vào nếp nhăn vùng gian mày hay nếp nhăn vết chân chim ở dưới mắt.

Không có thêm phản ứng bất lợi nào của thuốc được báo cáo khi điều trị đồng thời các nếp nhăn vùng mặt (bao gồm nếp nhăn vùng trán, nếp nhăn vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở dưới mắt):

Kinh nghiệm hậu mĩ: Danh sách sau đây bao gồm các phản ứng phụ của thuốc hoặc các phản ứng phụ khác có ý nghĩa về y học đã được báo cáo kể từ khi thuốc được bán trên thị trường, không kể chỉ định, và có thể được thêm vào những phản ứng đã trích dẫn trong các phần Cảnh báo và Thận trọng, và Phản ứng phụ: mất phân bố thần kinh teo cơ, ức chế hô hấp và/hoặc suy hô hấp, khó thở, viêm phổi hít, loạn vận ngôn, khó phát âm, khô miệng, lác mắt, bệnh thần kinh ngoại biên, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, sốt, chán ăn, nhìn mờ, rối loạn thị giác, giảm thính lực, ù tai, chóng mặt, liệt mặt, liệt nhẹ mắt, bệnh đốm rớt thần kinh cánh tay, bệnh rễ thần kinh, ngứa, giảm cảm giác, khó chịu, đau cơ, nhược cơ nặng, dị cảm, ban, ban đỏ da dạng ngứa, viêm da dạng vảy nến, tăng tiết mồ hôi, và rụng tóc, kể cả rụng lông mi, lông mày, khô mắt, co giật cơ cục bộ/ cơ thắt cơ không ý thức.

Chứng hờ mi được báo cáo sau khi tiêm BOTOX* vào nếp nhăn vùng gian mày hay nếp nhăn vết chân chim ở dưới mắt.

Cập nhật theo CCDS

10. QUẢ LIỆU

10. QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

liều đánh số để mục và sau tiêu đề theo TT 01/2018/11-BYT

4. DƯỢC LÝ HỌC

4.1. Dược lý học

DẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC và nhóm dược lý:

Nhóm dược lý: Thuốc tác dụng ngoại vi, giãn cơ khác; mã ATC: M03AX01

Nhóm dược lý: Các thuốc da liễu khác; mã ATC: D11AX

BOTOX* phong bế dẫn truyền thần kinh-cơ bằng cách gắn vào các thụ thể ở tận cùng dây thần kinh vận động, đi vào tận cùng dây thần kinh và ức chế sự phóng thích acetylcholin. Khi tiêm bắp với liều điều trị, BOTOX* gây yếu cơ tại chỗ do cắt dây thần kinh bằng cơ chế hóa học. Khi cơ đã bị cắt dẫn truyền thần kinh bằng cơ chế hóa học, cơ teo lại và có thể làm phát sinh các thụ thể của acetylcholin ngoài tiếp hợp. Đã có bằng chứng là dây thần kinh có thể mọc và phân bố lại vào cơ, vì vậy sự yếu cơ có thể hồi phục được.

Bổ sung theo yêu cầu của Bộ Y Tế

Chuyển nội dung từ các mục 4, 5 ở trên xuống (không thay đổi nội dung)

125

121 - 2018

121 - 2018

Khả năng làm giảm hoạt tính của cơ của BOTOX[®] có ích trong điều trị các sự co cơ qua mức, bất thường liên quan với chứng cơ quắp mí. Khi tiêm vào cơ cổ, BOTOX[®] làm giảm cả những dấu hiệu khách quan và những triệu chứng chủ quan của vẹo cổ cơ thắt (loạn trương lực cơ cổ) dẫn đến giảm góc quay đầu, giảm nâng cao vai, giảm kích thước và sức lực của những cơ phi đại và giảm đau.

Sau khi tiêm trong cơ thành bàng quang, BOTOX[®] tác động lên đường dẫn truyền thần kinh lý tâm của hoạt động cơ thành bàng quang thông qua ức chế giải phóng acetylcholin. Ngoài ra, BOTOX[®] ức chế dẫn truyền thần kinh hướng tâm và cảm giác.

Trong tế bào thần kinh cảm giác, BOTOX[®] ức chế sự giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh cảm giác (ví dụ: chất P, CGRP) và giảm điều hòa sự thể hiện của các thụ thể trên bề mặt tế bào (ví dụ: TRPV1). BOTOX[®] cũng ngăn chặn và làm đảo ngược sự nhạy cảm trong tế bào thần kinh cảm thụ đau.

Thông tin về thử nghiệm hiệu lực dựa trên tế bào (C₁BP₁): Quy trình phòng thích ban đầu đối với BOTOX[®] sử dụng thử nghiệm hiệu lực dựa trên tế bào để xác định hiệu lực so với chất chuẩn tham chiếu. Thử nghiệm này đặc hiệu đối với sản phẩm BOTOX[®] của Allergan. Một đơn vị BOTOX[®] tương ứng với liều gây chết trung bình (LD50) dùng trong màng bụng chuột. Do chi tiết về phương pháp đặc hiệu như chất dẫn, cách thức pha loãng và đề cương kỹ thuật phòng thí nghiệm, các đơn vị hoạt tính sinh học của BOTOX[®] không thể được so sánh với hoặc chuyển đổi thành đơn vị của bất kỳ hoạt tính độc tố botulinum nào khác.

4.2 Dược động học


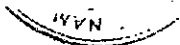
ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở liều điều trị BOTOX[®] được biết là phân bố ở trên toàn thân.

Các nghiên cứu *in vitro* trên các màng liên hợp thần kinh của chuột đã được phân lập cho thấy độc tố botulinum có ái lực cao đối với các đầu tận cùng dây thần kinh phóng thích acetylcholin tại nơi liên kết với màng tiền liên hợp thần kinh (Hirokawa và Kitamura, 1979). Mặc dù có ái lực cao như vậy với đầu tận cùng dây thần kinh, đã có bằng chứng gián tiếp cho thấy là độc tố có đánh dấu phóng xạ có thể được chuyển vận theo kiểu nghịch hành lên dây cột sống. Khi các liều cao độc tố có đánh dấu phóng xạ được tiêm vào trong cơ sinh đôi cẳng chân của mèo, đã phát hiện ra phóng xạ ở dây cột sống trong các kết quả nghiên cứu mô sau này, ở cùng một phía với chỗ tiêm thuốc (Wiegand và cộng sự, 1976). Chưa rõ phóng xạ này có liên quan với độc tố botulinum hay không. Các dữ liệu này có thể dựa trên giả thuyết rằng có sự thu

Chuyên nội dung từ trên xuống (không thay đổi nội dung)

	<p>nhận & tiến liên hợp thân kinh và vận chuyển độc hoặc các mảng độc tố nghịch hành qua sợi trục từ chỗ tiêm.</p> <p>5. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI BOTOX® được cung cấp trong lọ thủy tinh trong, có chứa bột sấy khô chân không vô khuẩn, với một nút cao su, vòng kín bằng nhôm chống giả mạo và nắp trong suốt. Hộp 1 lọ 100 đơn vị.</p>	
<p>11. CÁC LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO <u>Thuốc bán theo đơn.</u> Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Để thuốc xa tầm tay của trẻ em. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên bao bì.</p>	<p>11. CÁC LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO <u>Thuốc bán theo đơn.</u> Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Để thuốc xa tầm tay của trẻ em. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên bao bì.</p>	Chuyển các câu cảnh báo lên phần đầu tờ HDSĐ.
<p>12. BẢO QUẢN VÀ HẠN DÙNG 12.1. Bảo quản ... 12.2. Hạn dùng ...</p>	<p>12. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN VÀ HẠN DÙNG 12.1. Bảo quản ... 12.2. Hạn dùng HẠN DÙNG ...</p>	Sửa lại cách trình bày theo thông tư 01/2018/TT-BYT, bỏ đánh số đề mục
	TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: TCCS.	Bổ sung nội dung theo thông tư 01/2018/TT-BYT
<p>13. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT ...</p>	<p>13. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT </p>	Bỏ đánh số đề mục
<p>14. NGÀY SỬA ĐỔI [điền ngày phê duyệt của Bộ Y tế]</p>	<p>14. NGÀY SỬA ĐỔI [điền ngày phê duyệt của Bộ Y tế]</p>	Bỏ đánh số đề mục

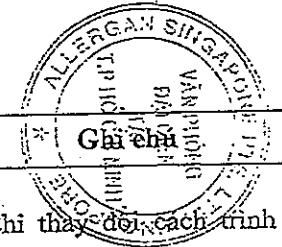




BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

TĐ/SS ngày 22 tháng 12 năm 2019
(theo công văn 1919/QLD-DK)

Bảng so sánh tờ Hướng dẫn sử dụng

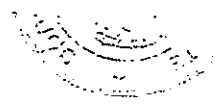
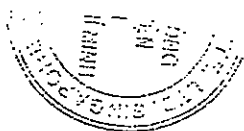
BOTOX®



Tờ hướng dẫn sử dụng <i>được duyệt</i>	Tờ hướng dẫn sử dụng <i>đề nghị thay đổi</i>	Giải thích
<p>.... 6.3 Chống chỉ định</p>	<p>.... 6.3 Chống chỉ định</p>	<p>Chi thay đổi cách trình bày</p>
<p><u>Hoạt động quá mức của cơ thành bọng quang liên quan đến bệnh lý thần kinh:</u></p> <p>Bảng dưới đây trình bày các phản ứng phụ được báo cáo thường gặp nhất trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 mù đôi trong vòng 12 tuần tiêm để điều trị tăng hoạt cơ thành bọng quang do thần kinh.</p> <p>Các phản ứng phụ được báo cáo ở > 1% bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX® và thường xuyên hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược trong vòng 12 tuần đầu tiên, trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược</p> <p><u>Nghiên cứu 1 và 2</u></p> <p>....</p> <p><u>Nghiên cứu 3</u></p> <p>....</p> <p><u>Bảng quang tăng hoạt động</u></p> <p>....</p>	<p><u>Hoạt động quá mức của cơ thành bọng quang liên quan đến bệnh lý thần kinh:</u></p> <p>Bảng dưới đây trình bày các phản ứng phụ được báo cáo thường gặp nhất trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 mù đôi trong vòng 12 tuần tiêm để điều trị tăng hoạt cơ thành bọng quang do thần kinh.</p> <p>Các phản ứng phụ được báo cáo ở > 1% bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX® và thường xuyên hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược trong vòng 12 tuần đầu tiên, trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược</p> <p><u>Nghiên cứu 1 và 2</u></p> <p>....</p> <p><u>Nghiên cứu 3</u></p> <p>....</p> <p><u>Bảng quang tăng hoạt động:</u></p> <p>....</p>	<p>Cập nhật theo Company Core Data Sheet v19.0</p> <p>Chi thay đổi cách trình bày</p>



<p><u>Kinh nghiệm hậu mãi:</u> Danh sách sau đây bao gồm các phản ứng phụ của thuốc hoặc các phản ứng phụ khác có ý nghĩa về y học đã được báo cáo kể từ khi thuốc được bán trên thị trường, không kể chỉ định, và có thể được thêm vào những phản ứng đã trích dẫn trong các phần Cảnh báo và Thận trọng, và Phản ứng phụ: mất phân bố thần kinh/teo cơ, ức chế hô hấp và/hoặc suy hô hấp, khó thở, viêm phổi hít, loạn vận ngôn, khó phát âm, khô miệng, lác mắt, bệnh thần kinh ngoại biên, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, sốt, chán ăn, nhìn mờ, rối loạn thị giác, giảm thính lực, ù tai, chóng mặt, liệt mặt, liệt nhẹ mặt, bệnh đám rối thần kinh cánh tay, bệnh rễ thần kinh, ngứa, giảm cảm giác, khó chịu, đau cơ, nhược cơ nặng, dị cảm, ban, ban đỏ đa dạng, ngứa, viêm da dạng vảy nến, tăng tiết mồ hôi và rụng tóc, kể cả rụng lông mi, lông mày</p>	<p><u>Kinh nghiệm hậu mãi:</u> Danh sách sau đây bao gồm các phản ứng phụ của thuốc hoặc các phản ứng phụ khác có ý nghĩa về y học đã được báo cáo kể từ khi thuốc được bán trên thị trường, không kể chỉ định, và có thể được thêm vào những phản ứng đã trích dẫn trong các phần Cảnh báo và Thận trọng, và Phản ứng phụ: mất phân bố thần kinh/teo cơ, ức chế hô hấp và/hoặc suy hô hấp, khó thở, viêm phổi hít, loạn vận ngôn, khó phát âm, khô miệng, lác mắt, bệnh thần kinh ngoại biên, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, sốt, chán ăn, nhìn mờ, rối loạn thị giác, giảm thính lực, ù tai, chóng mặt, liệt mặt, liệt nhẹ mặt, bệnh đám rối thần kinh cánh tay, bệnh rễ thần kinh, ngứa, giảm cảm giác, khó chịu, đau cơ, nhược cơ nặng, dị cảm, ban, ban đỏ đa dạng, ngứa, viêm da dạng vảy nến, tăng tiết mồ hôi và rụng tóc, kể cả rụng lông mi, lông mày, khô mắt, co giật cơ cục bộ/ co thắt cơ không ý thức.</p>	<p>Cập nhật theo Company Core Data Sheet v19.0</p>
<p>...</p> <p>12.2. Hạn dùng</p> <p>...</p> <p><u>13. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT</u></p> <p>...</p> <p><u>14. NGÀY SỬA ĐỔI</u></p> <p>...</p>	<p>...</p> <p><u>12.2. Hạn dùng</u></p> <p>...</p> <p><u>13. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT</u></p> <p>...</p> <p><u>14. NGÀY SỬA ĐỔI</u></p> <p>...</p>	<p>Chi thay đổi cách trình bày</p>



Rx Thuốc: bán theo đơn

BOTOX® (Độc tố Botulinum Type A, 100 đơn vị Allergan/lo)

Phức hợp độc tố thần kinh tinh chế

Khoảng tác động của độc tính

Dữ liệu an toàn lưu hành BOTOX® và các độc tố botulinum khác được thừa nhận cho thấy tác động của độc tố botulinum có thể, trong một số trường hợp, quan sát được ngoài vị trí tiêm. Các triệu chứng phù hợp với cơ chế tác động của độc tố botulinum đã được báo cáo nhiều giờ đến nhiều tuần sau khi tiêm, có thể bao gồm yếu cơ, chóng sa mi mắt, chóng song thị, mất mờ, yếu cơ mặt, rối loạn nuốt và nói, táo bón, viêm phổi hít, khó thở và suy hô hấp. Nguy cơ của các triệu chứng xảy ra nhiều nhất có thể là ở trẻ em được điều trị tình trạng cơ cứng, nhưng cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân có bệnh tiềm ẩn và bệnh cảnh đi kèm này bao gồm cả người lớn điều trị tình trạng cơ cứng và các tình trạng khác, và được điều trị liều cao. Khó nuốt và khó thở có thể đe dọa sự sống và các trường hợp tử vong đã được báo cáo, mặc dù chưa xác định được quan hệ nhân quả đối với BOTOX®.

THÀNH PHẦN

Bột sấy khô chân không, màu trắng, vô khuẩn, được chứa trong lọ thủy tinh trong để dùng cho một bệnh nhân. Mỗi lọ chứa 100 đơn vị (U) phức hợp độc tố thần kinh Clostridium botulinum type A 900kD (1 đơn vị tương đương với liều gây chết trung bình (LD50) khi tiêm BOTOX® đã pha vào trong màng bụng chuột nhất trong những điều kiện đã quy định). Ngoài ra thuốc còn chứa các tá dược: Albumin (người) và natri clorid.

DẠNG BÀO CHẾ

Bột sấy khô chân không, vô khuẩn để pha dung dịch tiêm.

DƯỢC LÝ HỌC

Dược lý học

BOTOX® phong bế dẫn truyền thần kinh-cơ bằng cách gắn vào các thụ thể ở tận cùng dây thần kinh vận động, đi vào tận cùng dây thần kinh và ức chế sự phóng thích acetylcholin. Khi tiêm bắp với liều điều trị, BOTOX® gây yếu cơ tại chỗ do cắt dây thần kinh bằng cơ chế hóa học. Khi cơ đã bị cắt dẫn truyền thần kinh bằng cơ chế hóa học, cơ teo lại và có thể làm phát sinh các thụ thể của acetylcholin ngoài tiếp hợp. Đã có bằng chứng là dây thần kinh có thể mọc và phân bố lại vào cơ, vì vậy sự yếu cơ có thể hồi phục được.

Khả năng làm giảm hoạt tính của cơ của BOTOX® có ích trong điều trị các sự cơ cơ-quá mức, bắt thường liên quan với chóng cơ quắp mi. Khi tiêm vào cơ cổ, BOTOX® làm giảm cả những dấu hiệu khách quan và những triệu chứng chủ quan của vẹo cổ cơ thất (loạn trương lực cơ cổ) dẫn đến giảm góc quay đầu, giảm nâng cạo vai, giảm kích thước và sức lực của những cơ phì đại và giảm đau.

Sau khi tiêm trong cơ thành bàng quang, BOTOX® tác động lên đường dẫn truyền thần kinh ly tâm của hoạt động cơ thành bàng quang thông qua ức chế giải phóng acetylcholin. Ngoài ra, BOTOX® ức chế dẫn truyền thần kinh hướng tâm và cảm giác.

Thông tin về thử nghiệm hiệu lực dựa trên tế bào (CBPA): Quy trình phóng thích ban đầu đối với BOTOX® sử dụng thử nghiệm hiệu lực dựa trên tế bào để xác định hiệu lực so với chất chuẩn tham chiếu. Thử nghiệm này đặc hiệu đối với sản phẩm BOTOX® của Allergan. Một đơn vị BOTOX® tương ứng với liều gây chết trung bình (LD50) dùng trong màng bụng chuột. Do chi tiết về phương pháp đặc hiệu như chất dẫn, cách thức pha loãng và đề cương kỹ thuật phòng thí nghiệm, các đơn vị hoạt tính sinh học của BOTOX® không thể được so sánh với hoặc chuyển đổi thành đơn vị của bất kỳ hoạt tính độc tố botulinum nào khác.

Handwritten mark

Được động học

Ở liều điều trị BOTOX[®] được biết là phân bố ít trên toàn thân.

Các nghiên cứu *in vitro* trên các màng liên hợp thần kinh của chuột đã được phân lập cho thấy độc tố botulinium có ái lực cao đối với các đầu tận cùng dây thần kinh phóng thích acetylcholin tại nơi liên kết với màng tiền liên hợp thần kinh (Hirokawa và Kitamura, 1979). Mặc dù có ái lực cao như vậy với đầu tận cùng dây thần kinh, đã có bằng chứng gián tiếp cho thấy là độc tố có đánh dấu phóng xạ có thể được chuyển vận theo kiểu nghịch hành lên dây cột sống. Khi các liều cao độc tố có đánh dấu phóng xạ được tiêm vào trong cơ sinh đôi cẳng chân của mèo, đã phát hiện ra phóng xạ ở dây cột sống trong các kết quả nghiên cứu mô sau này, ở cùng một phía với chỗ tiêm thuốc (Wiegand và cộng sự, 1976). Chưa rõ phóng xạ này có liên quan với độc tố botulinum hay không. Các dữ liệu này có thể đưa ra giả thuyết rằng có sự thu nhận ở tiền liên hợp thần kinh và vận chuyển độc tố hoặc các màng độc tố nghịch hành qua sợi trục từ chỗ tiêm.

CHỈ ĐỊNH

BOTOX[®] được chỉ định để điều trị co quắp mi liên quan với loạn trương lực cơ bao gồm co quắp mi vô căn lành tính, co giật cơ nửa mặt hoặc rối loạn dây thần kinh số VII ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên.

BOTOX[®] được chỉ định để điều chỉnh lác (lệ) mắt ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên.

BOTOX[®] được chỉ định để điều trị vẹo cổ cơ thắt (loạn trương lực cơ cổ) ở người lớn.

BOTOX[®] được chỉ định để điều trị biến dạng động lực bàn chân ngựa do tình trạng cơ cứng ở bệnh nhi bại não từ 2 tuổi trở lên.

BOTOX[®] được chỉ định để điều trị co cứng khu trú, bao gồm cả co cứng liên quan với đột quỵ ở người lớn.

BOTOX[®] được chỉ định để điều trị tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát, nặng, dai dẳng ở người lớn làm cản trở các hoạt động trong cuộc sống hằng ngày và đề kháng với điều trị tại chỗ.

BOTOX[®] được chỉ định để cải thiện tạm thời biểu hiện của các nếp nhăn thẳng đứng nằm giữa hai lông mày ở mức trung bình đến nặng thấy được khi cau mày (được gọi là các nếp nhăn vùng gian mày), ở người lớn dưới 65 tuổi, khi độ nặng của các nếp nhăn này có ảnh hưởng tâm lý quan trọng đối với bệnh nhân.

BOTOX[®] được chỉ định phòng bệnh đau đầu ở người lớn bị chứng đau nửa đầu mạn tính (đau đầu ít nhất 15 ngày/tháng trong đó ít nhất 8 ngày bị chứng đau nửa đầu).

BOTOX[®] được chỉ định để điều trị tiểu tiện không tự chủ do hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang liên quan đến bệnh lý thần kinh như tổn thương tủy sống (SCI) hoặc đa xơ cứng (MS) ở người lớn không có đáp ứng đầy đủ hoặc không dung nạp đối với trị liệu kháng cholinergic.

BOTOX[®] được chỉ định để điều trị bàng quang tăng hoạt động với các triệu chứng tiểu không tự chủ, tiểu gấp và tiểu thường xuyên ở người lớn không có đáp ứng đầy đủ hoặc không dung nạp đối với thuốc kháng cholinergic.

BOTOX[®] được chỉ định để cải thiện tạm thời biểu hiện của các nếp nhăn đuôi mắt ở mức trung bình đến nặng (nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt) ở người lớn được điều trị đơn độc hoặc đồng thời với nếp nhăn vùng gian mày.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Hướng dẫn chung

BOTOX[®] chỉ nên được sử dụng bởi bác sĩ có trình độ và kinh nghiệm thích hợp trong việc điều trị bệnh nhân và sử dụng các thiết bị cần thiết.

Mức liều tối ưu và số lượng chỗ tiêm mỗi cơ chưa được thiết lập cho tất cả các chỉ định. Liều lượng chính xác và số lượng chỗ tiêm nên được điều chỉnh theo nhu cầu của bệnh nhân dựa trên kích thước, số lượng và vị trí của các cơ liên quan, mức độ nặng của bệnh, sự hiện diện của yếu cơ tại chỗ, đáp ứng điều trị trước đó và tình trạng y khoa của bệnh nhân.

Cũng như với bất kỳ điều trị bằng thuốc nào, liều khởi đầu ở bệnh nhân chưa từng được điều trị với loại thuốc này nên bắt đầu ở liều khuyến cáo thấp nhất. Liều này có thể được tăng dần trong các lần điều trị tiếp theo với liều tối đa thông thường đã được nghiên cứu hoặc liều được chỉ định, nếu cần thiết.

Khoảng cách giữa các lần tiêm BOTOX[®] thường không nên thường xuyên hơn mỗi 3 tháng. Cần tuân thủ khuyến cáo liều lượng và cách dùng đặc hiệu cho từng chỉ định. Mặc dù chưa có dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về việc điều trị đồng thời nhiều chỉ định, như xem xét thực tế trong điều trị bệnh nhân người lớn, kể cả khi điều trị trong nhiều chỉ định, liều tích lũy tối đa thường không nên vượt quá 400 U trong khoảng thời gian 3 tháng. Trong điều trị bệnh nhân trẻ em, liều tích lũy tối đa trong khoảng thời gian 3 tháng thường không nên vượt quá 8 U/kg thể trọng hoặc 300 U, tùy theo liều nào thấp hơn. Kết quả lâm sàng, bao gồm cả nguy cơ, ở các liều cao hơn trong tất cả các nhóm tuổi chưa được thiết lập đầy đủ.

Thuật ngữ "đơn vị" mà liều dùng dựa vào là một phép đo đặc hiệu về hoạt tính của độc tố, duy nhất đối với công thức độc tố botulinum type A của Allergan. Vì vậy, "đơn vị" được sử dụng để mô tả hoạt tính của BOTOX[®] khác với những đơn vị được sử dụng để mô tả hoạt tính của các chế phẩm độc tố botulinum khác và các đơn vị đại diện cho hoạt tính của BOTOX[®] không thể hoán đổi với các sản phẩm khác.

Liều lượng đối với bệnh nhân > 65 tuổi cũng tương tự như đối với người lớn trẻ tuổi. Liều khởi đầu nên bắt đầu ở liều khuyến cáo thấp nhất đối với chỉ định đặc hiệu.

Độ an toàn và hiệu quả của BOTOX[®] chưa được xác định đối với trẻ em dưới 2 tuổi về cơ cứng chi trên và chi dưới liên quan với bại não; đối với trẻ em dưới 12 tuổi về cơ quắp mí, cơ giật cơ nửa mặt, lác mắt, hoặc tăng tiết mồ hôi; đối với bệnh nhân dưới 16 tuổi về loạn trương lực cơ cổ hoặc đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi về cơ cứng chi trên liên quan với đột quỵ, nhưc đầu trong chứng đau nửa đầu mạn tính, bàng quang tăng hoạt động, hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang do thần kinh hoặc các nếp nhăn vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, BOTOX[®] đã pha được tiêm bằng cách sử dụng một kim tiêm vô khuẩn cỡ số 25 đến 30 có chiều dài thích hợp đối với các chỉ định ở cơ xương và da. Định vị các cơ liên quan với sự hướng dẫn của kỹ thuật ghi điện cơ, kích thích dây thần kinh hoặc siêu âm cơ có thể hữu ích. Tiêm trong cơ thành bàng quang được thực hiện dưới sự quan sát trực tiếp thông qua soi bàng quang với một kim thích hợp.

Không khuyến cáo sử dụng một lọ cho nhiều hơn một bệnh nhân vì sản phẩm và chất pha loãng không chứa chất bảo quản. Một khi đã mở lọ thuốc và pha loãng, cần phải bảo quản trong tủ lạnh và sử dụng trong vòng 24 giờ. Bỏ đi phần dung dịch còn dư thừa. Không được làm đông lạnh BOTOX[®] đã pha loãng.

BOTOX[®] đã pha được tiêm với mục đích để đến được vùng tận cùng vận động của cơ cần điều trị.

Nếu đang sử dụng các cỡ lọ BOTOX® khác nhau như một phần của một quy trình tiêm, cần thận trọng để sử dụng đúng lượng chất pha loãng khi pha một số lượng đơn vị cụ thể mỗi 0,1 mL. Lượng chất pha loãng khác nhau giữa BOTOX® 50 đơn vị Allergan, BOTOX® 100 đơn vị Allergan và BOTOX® 200 đơn vị Allergan. Mỗi ống tiêm phải được ghi nhãn tương ứng.

Đường dùng:

Tiêm bắp. Có thể tiêm dưới da để điều trị cơ quắp mí. Tiêm trong da để điều trị tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát.

Pha lọ thuốc - Kỹ thuật pha loãng:

Trước khi tiêm, pha BOTOX® đã sấy khô chân không với dung dịch muối đẳng trương vô khuẩn, không có chất bảo quản. Nên dùng chất pha loãng là dung dịch Natri Clorid 0,9%.

Cách làm tốt là thực hiện việc pha lọ thuốc và chuẩn bị ống tiêm trên khăn giấy có đường kẻ bằng chất dẻo để giữ lại bất kỳ thuốc nào tràn ra ngoài. Bỏ vòng bịt nút bịt bằng chất dẻo khỏi lọ BOTOX®. Rút một lượng chất pha loãng thích hợp (xem bảng pha loãng phía dưới, hoặc hướng dẫn cụ thể để tiêm trong cơ thành bàng quang do hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang liên quan đến bệnh lý thần kinh, tham khảo phần Liều lượng và Cách dùng, hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang liên quan đến bệnh lý thần kinh) vào ống tiêm. Lau sạch phần vách cao su lọ ra của lọ thuốc bằng cồn (70%) trước khi đâm kim vào. Rút chính xác một lượng chất pha loãng vào ống tiêm có cỡ thích hợp, và tiêm chậm chất pha này vào lọ. Loại bỏ lọ thuốc nếu chân không không kéo được chất pha loãng vào lọ. Trộn nhẹ nhàng BOTOX® với nước muối bằng cách xoay lọ. Ghi ngày tháng và thời gian pha lên chỗ trống ở trên nhãn. Phải sử dụng BOTOX® trong vòng 24 giờ sau khi pha.

Trong thời gian này, cần bảo quản BOTOX® đã pha trong tủ lạnh (2° đến 8°C). BOTOX® đã pha phải trong suốt, không màu và không có vẩn. Phải kiểm tra các sản phẩm thuốc tiêm bằng mắt thường để xem có vẩn hoặc có đổi màu hay không trước khi sử dụng và vào bất cứ lúc nào mà dung dịch và lọ chứa cho phép.

Bảng pha loãng đối với lọ BOTOX® 100 U:

Chất pha loãng được thêm vào (Natri clorid 0,9% dạng tiêm)	Liều thu được U/0,1 mL
0,5 mL	20,00 U
1,0 mL	10,00 U
2,0 mL	5,00 U
4,0 mL	2,50 U
8,0 mL	1,25 U

Có thể giảm hoặc tăng liều BOTOX® bằng cách dùng một thể tích thuốc tiêm nhỏ hơn hoặc lớn hơn.

Chỉ dùng "đơn vị" đo hiệu lực của các chế phẩm BOTOX® để tính liều lượng BOTOX® mà thôi và không được chuyển đơn vị này sang những chế phẩm độc tố botulinum khác.

Những liều khuyến cáo cho BOTOX® không thể thay thế cho những chế phẩm độc tố botulinum khác.

Cơ quắp mí:

Liều khuyến cáo khởi đầu là 1,25-2,5 U (thể tích 0,05-0,1 mL ở mỗi vị trí) tiêm vào cơ vòng mi giữa và bên của mi mắt trên và cơ vòng mi bên của mi mắt dưới.

Việc tránh tiêm gần cơ nâng mí trên có thể làm giảm biến chứng sa mí. Việc tránh tiêm vào giữa mí dưới; nhờ đó làm giảm sự khuyếch tán vào cơ chéo dưới, có thể làm giảm biến chứng song thị. Bầm máu dễ xảy ra ở những mô mềm của mí mắt. Điều này có thể được làm giảm bằng cách ấn nhẹ vào chỗ tiêm ngay sau khi tiêm.

Có thể làm giảm nguy cơ lộn mí bằng cách tránh tiêm vào vùng mí mắt dưới.

Nói chung, tác dụng ban đầu của việc tiêm này được thấy trong vòng 3 ngày và đạt tác dụng tối đa sau 1-2 tuần điều trị. Mỗi đợt điều trị kéo dài khoảng 3 tháng, sau đó có thể lặp lại quy trình này khi cần thiết. Ở những đợt điều trị lặp lại, có thể tăng liều đến gấp 2 lần, nếu đáp ứng ở đợt điều trị đầu được xem là không đủ - thường được định nghĩa là một tác dụng kéo dài không quá 2 tháng. Tuy nhiên, hiệu quả có thể thấp khi tiêm liều trên 5,0 U vào một chỗ. Liều khởi đầu không được vượt quá 25 U cho mỗi mắt. Thông thường, không có lợi thêm khi điều trị thường xuyên hơn là cứ 3 tháng dùng một đợt. Hiếm khi tác dụng vĩnh viễn.

Trong điều trị cơ quắp mí, tổng liều không được vượt quá 100 U trong mỗi đợt điều trị kéo dài 12 tuần.

Cơ giết cơ nửa mặt:

Bệnh nhân bị cơ giết cơ nửa mặt hoặc rối loạn dây thần kinh số VII cần được điều trị như đối với cơ quắp mí một bên, với những cơ mặt bị bệnh khác, mỗi cơ được tiêm vào khi cần thiết. Có thể cũng cần tiêm vào cơ cau mày, cơ gò má to, cơ vòng môi và/hoặc những cơ mặt khác, tùy theo mức độ co thắt. Có thể cần kiểm tra bằng kỹ thuật ghi điện cơ để xác định các cơ nhỏ quanh miệng bị bệnh.

Liều tích lũy của BOTOX[®] để điều trị cơ giết cơ nửa mặt trong thời gian 2 tháng không được vượt quá 200 U.

Lác mắt:

Để chuẩn bị mắt cho việc tiêm BOTOX[®], cần nhỏ vài giọt thuốc tê tại chỗ và một thuốc làm giảm xung huyết mắt nhiều phút trước khi tiêm. Lưu ý: thể tích BOTOX[®] khuyến cáo để tiêm chữa lác mắt là 0,05 mL-0,15 mL cho mỗi cơ.

- I. *Các liều khởi đầu tính bằng đơn vị (viết tắt là U). Dùng những liều thấp nêu dưới đây để điều trị những độ lệch nhỏ. Chỉ dùng những liều lớn hơn cho những độ lệch lớn.*
 - A. Đối với những cơ thẳng đứng và với lác ngang dưới 20 độ của lăng kính: 1,25 U-2,5 U (0,05-0,10 mL) ở bất kỳ một cơ nào.
 - B. Đối với lác ngang từ 20 đến 50 độ của lăng kính: 2,5 U-5,0 U (0,10-0,20 mL) ở bất kỳ một cơ nào.
 - C. Đối với chứng liệt dây thần kinh số VI kéo dài một tháng hoặc lâu hơn: 1,25 U-2,5 U (0,05-0,10 mL) trong cơ thẳng giữa.

- II. *Những liều tiếp theo đối với lác mắt còn lại hay tái phát*
 - A. Khuyến cáo nên khám lại bệnh nhân 7-14 ngày sau mỗi lần tiêm để đánh giá tác dụng của liều đó.
 - B. Đối với bệnh nhân bị liệt cơ đích đủ để cần những liều tiêm tiếp theo, phải được nhận một liều tương đương liều khởi đầu.
 - C. Đối với bệnh nhân bị liệt cơ đích chưa đủ, có thể tăng các liều tiếp theo lên gấp 2 lần so với liều đã tiêm trước đó.
 - D. Không nên tiêm những liều tiếp theo cho đến khi tác dụng của liều trước đã hết như đã được chứng minh bằng chức năng chủ yếu ở cơ được tiêm và những cơ gần kề.
 - E. Liều tối đa khuyến cáo là tiêm một lần 25 U cho bất kỳ một cơ nào.

Những liều BOTOX® đã pha được liệt kê ban đầu (xem Bảng pha loãng ở phần trước) gây liệt một cách điển hình ở những cơ được tiêm bắt đầu 1 đến 2 ngày sau khi tiêm và tăng về cường độ trong tuần đầu. Liệt kéo dài 2 đến 6 tuần và giảm dần trong khoảng thời gian tương tự. Tác dụng hiệu chỉnh quá mức kéo dài trên 6 tháng hiếm khi xảy ra. Khoảng một nửa số bệnh nhân cần những liều tiếp theo, vì đáp ứng liệt cơ không đầy đủ đối với liều khởi đầu, hoặc vì những yếu tố cơ học như độ lệch hoặc độ thu hẹp lớn, hoặc vì thiếu sự kết hợp của cơ vận động ở hai bên mắt để làm ổn định sự sắp xếp thẳng hàng.

Loạn trương lực cơ cổ:

Phải định liều cho từng bệnh nhân dựa trên tư thế đầu và cổ bệnh nhân, sự khu trú chỗ đau, sự phì đại cơ, thể trọng của bệnh nhân và đáp ứng của bệnh nhân. Có thể dùng kim tiêm cỡ số 25, 27 hoặc 30 cho những cơ ở bề mặt, và kim tiêm cỡ số 22 cho các cơ ở sâu hơn. Đối với loạn trương lực cơ cổ, nên dùng kỹ thuật ghi điện cơ để định vị các cơ liên quan.

Trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng đầu tiên để xác định độ an toàn và hiệu quả đối với loạn trương lực cơ cổ, các liều BOTOX® đã pha có mức từ 140 đến 280 U. Trong những nghiên cứu mới đây, các liều ở mức từ 95 đến 360 U (trung bình khoảng 240 U). Cũng như với việc điều trị bất kỳ thuốc nào, liều khởi đầu ở những bệnh nhân chưa được điều trị với loại thuốc này nên bắt đầu với liều thấp nhất mà có hiệu quả. Việc điều trị loạn trương lực cơ cổ điển hình có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn trong việc tiêm BOTOX® vào cơ ức-đòn-chũm, cơ nâng vai, cơ bậc thang, cơ gối đầu và/hoặc cơ thang. Nói chung, để điều trị loạn trương lực cơ cổ, không được vượt quá tổng liều 6 U/kg trong mỗi đợt điều trị kéo dài 2 tháng.

Tiêm BOTOX® đã pha loãng với một kim tiêm có cỡ số thích hợp (thường là cỡ số 25, 27 hoặc 30). Bảng dưới đây cung cấp chỉ dẫn về liều lượng tiêm BOTOX® trong điều trị loạn trương lực cơ cổ:

Phân loại vẹo cổ	Nhóm cơ	Tổng liều; Số lượng chỗ tiêm
Loại I Đầu quay về phía nâng vai	Cơ ức-đòn-chũm Cơ nâng vai Cơ bậc thang Cơ gối đầu Cơ thang	50-100 U; ít nhất 2 chỗ 50 U; 1-2 chỗ 25-50 U; 1-2 chỗ 25-75 U; 1-3 chỗ 25-100 U; 1-8 chỗ
Loại II Chỉ quay đầu	Cơ ức-đòn-chũm	25-100 U; ít nhất 2 chỗ nếu tiêm liều > 25 U
Loại III Đầu quay về phía nâng vai	Cơ ức-đòn-chũm Cơ nâng vai Cơ bậc thang Cơ thang	25-100 U ở bờ sau, ít nhất 2 chỗ nếu tiêm liều > 25 U 25-100 U; ít nhất 2 chỗ 25-75 U; ít nhất 2 chỗ 25-100 U; 1-8 chỗ
Loại IV Co thắt cơ cổ sau hai bên với nâng mặt	Cơ gối đầu và cơ gối cổ	50-200 U; 2-8 chỗ, điều trị hai bên

Thông tin này được cung cấp để hướng dẫn cho việc tiêm lần đầu. Mức độ phì đại của cơ và các nhóm cơ liên quan đến tư thế loạn trương lực cơ có thể thay đổi theo thời gian nên cần phải thay đổi về liều lượng độc tố và các cơ cần tiêm. Phải xác định chính xác liều lượng và các vị trí tiêm cho từng bệnh nhân.

Trong trường hợp có khó khăn trong việc cô lập các cơ riêng biệt, việc tiêm cần được thực hiện dưới sự hỗ trợ của kỹ thuật ghi điện cơ bởi một bác sĩ có kinh nghiệm.

Không được dùng quá 50 U tại bất kỳ một vị trí nào. Việc hạn chế liều tiêm vào cơ ức-đòn-chũm dưới 100 U có thể làm giảm sự xuất hiện chứng khó nuốt (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Để giảm thiểu tỷ lệ trường hợp có chứng khó nuốt, không nên tiêm vào cơ ức-đòn-chũm hai bên. Nồng độ của thuốc đã pha cần tiêm là 5 U/0,1 mL và 10 U/0,1 mL để cho các thể tích tiêm hợp lý.

Bảng dưới đây cho thấy liều trung bình của BOTOX[®] tiêm cho mỗi cơ trong một nghiên cứu lâm sàng mà bác sĩ đã xác định liều lượng dựa trên biểu hiện của từng bệnh nhân bị loạn trương lực cơ cổ:

Các cơ	% bệnh nhân điều trị ở cơ này (n=88)	Liều dùng đã được báo cáo ở 25-75% bệnh nhân cho mỗi cơ một bên (U)
Cơ gối đầu-cơ gối cổ	94	60-100
Cơ ức-đòn-chũm	88	40-70
Cơ nâng vai	59	25-60
Cơ thang	56	35-100
Cơ bậc thang	17	15-55

Nhiều chỗ tiêm cho phép BOTOX[®] có sự tiếp xúc đồng đều hơn với các vùng phân bố thần kinh của cơ loạn trương lực và đặc biệt hữu ích ở các cơ lớn. Số lượng tối ưu của các chỗ tiêm phụ thuộc vào kích thước của cơ cần cắt dẫn truyền thần kinh bằng cơ chế hóa học.

Sự cải thiện lâm sàng thường xảy ra trong vòng 2 tuần đầu sau khi tiêm. Lợi ích lâm sàng tối đa thường xảy ra sau khi tiêm 6 tuần. Nên lặp lại liều khi tác dụng của liều tiêm trước bị giảm. Thời gian tác dụng có lợi được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng cho thấy sự thay đổi đáng kể (từ 2-32 tuần) với thời gian điển hình khoảng 12-16 tuần, tùy thuộc vào tình trạng bệnh và đáp ứng riêng của bệnh nhân.

Liều tích lũy tối đa đối với loạn trương lực cơ cổ thường không nên vượt quá 360 U trong khoảng thời gian 3 tháng.

Bại não ở trẻ em:

Việc xác định các mục tiêu điều trị và các cơ đặc hiệu chịu trách nhiệm về dạng cơ cứng hạn chế phải được thực hiện trước khi tiêm BOTOX[®]. Cần khám lâm sàng để đánh giá các cơ trong dạng cơ cứng khu trú và sử dụng kỹ thuật ghi điện cơ, siêu âm cơ hoặc kích thích điện có thể tạo thuận lợi cho việc tiêm BOTOX[®] chính xác.

Trong điều trị bệnh nhân trẻ em, liều tích lũy tối đa trong khoảng thời gian 3 tháng thường không nên vượt quá 8,0 U/kg thể trọng hoặc 300 U, tùy theo liều nào thấp hơn.

Trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị biến dạng bàn chân ngựa, liều dùng cho mỗi cơ nằm trong khoảng từ 2,0-4,0 U/kg thể trọng ở chi dưới mỗi đợt điều trị. Tổng liều là 4 U/kg thể trọng hoặc 200 U (tùy theo liều lượng nào ít hơn) được chia ra cho 1-2 vị trí ở các đầu giữa và bên của cơ sinh đôi cẳng chân của một hoặc cả hai cẳng chân ở bất kỳ đợt điều trị nào. Sau mũi tiêm đầu tiên vào cơ sinh đôi cẳng chân, có thể cần xem xét thêm sự liên quan của cơ cẳng chân trước và cơ cẳng chân sau để cải thiện thêm tư thế của bàn chân khi thẳng bằng gót chân và trong khi đứng.

Bảng dưới đây cung cấp chỉ dẫn về liều lượng tiêm BOTOX[®] trong điều trị cơ cứng khu trú ở trẻ em từ 2 tuổi trở lên.

Các cơ ở chi dưới	Liều lượng tính theo đơn vị (U)/kg/cơ	Số lượng chỗ tiêm mỗi cơ
Cơ khép háng (cơ khép dài, cơ khép ngắn, cơ khép lớn, cơ gân khoeo trong)	4,0	2 chỗ
Cơ sinh đôi cẳng chân		
Trong	2,0	1-2 chỗ
Ngoài	2,0	1-2 chỗ

Sự cải thiện trên lâm sàng thường xảy ra trong vòng 2 tuần đầu sau khi tiêm. Nên dùng những liều lặp lại khi hiệu quả lâm sàng của liều tiêm trước giảm, nhưng không thường xuyên hơn mỗi 3 tháng.

Mức độ co cứng cơ tại thời điểm tiêm lặp lại có thể đòi hỏi phải thay đổi liều BOTOX[®] và các cơ cần được tiêm.

Cơ cứng khu trú ở người lớn:

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nhãn mờ, các liều sau đây cho các cơ riêng biệt đã được sử dụng lên đến tổng liều 400 U mỗi đợt điều trị:

Các cơ	Tổng liều; Số lượng chỗ tiêm
Cơ 2 đầu cánh tay	100-200 U; lên tới 4 chỗ
Cơ gấp chung sâu các ngón tay	15-50 U; 1-2 chỗ
Cơ gấp bề mặt các ngón tay	15-50 U; 1-2 chỗ
Cơ gấp xương quay cổ tay	15-60 U; 1-2 chỗ
Cơ gấp xương trụ cổ tay	10-50 U; 1-2 chỗ
Cơ khớp ngón tay cái	20 U; 1-2 chỗ
Cơ gấp dài ngón tay cái	20 U; 1-2 chỗ

Có thể dùng kim tiêm cỡ số 25, 27 hoặc 30 cho những cơ ở bề mặt, và kim tiêm cỡ số 22 cho các cơ ở sâu hơn. Với chứng cơ cứng khu trú, nên dùng kỹ thuật ghi điện cơ hoặc các kỹ thuật kích thích thần kinh để định vị các cơ có liên quan.

Nhiều vị trí tiêm cho phép BOTOX[®] có được sự tiếp xúc đồng đều hơn với các vùng phân bố thần kinh của cơ và đặc biệt hữu ích ở các cơ lớn.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng và nhãn mờ, không đối chứng, liều thông thường từ 200-240 U ở cơ cổ tay và cơ gấp được chia ra cho các cơ được chọn ở một đợt điều trị nhất định.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, sự cải thiện về trương lực cơ thường xuất hiện trong vòng 2 tuần và tác dụng tối đa thường thấy trong vòng 4-6 tuần. Trong một nghiên cứu tiếp tục nhãn mờ, không đối chứng, hầu hết các bệnh nhân được tiêm lặp lại sau một khoảng thời gian từ 12-16 tuần, khi tác dụng trên trương lực cơ đã giảm đi. Những bệnh nhân này đã nhận được lên đến 4 lần tiêm với liều tích lũy tối đa là 960 U trong 54 tuần. Nếu bác sĩ điều trị cho là thích hợp, có thể tiêm các liều lặp lại khi tác dụng của liều tiêm trước đó đã giảm đi. Tiêm lặp lại thường không xảy ra trước 12 tuần. Mức độ và dạng cơ cứng cơ tại thời điểm tiêm lặp lại có thể đòi hỏi phải thay đổi liều BOTOX[®] và các cơ cần được tiêm. Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Chứng tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát:

BOTOX[®] đã pha (100 U/4 mL) được tiêm bằng cách dùng một kim tiêm cỡ số 30, trong 0,1-0,2 mL aliquot. 50 U BOTOX[®] được tiêm trong da, được phân bố đều ở nhiều chỗ tiêm (10-15) cách nhau khoảng 1-2 cm trong vùng tăng tiết mồ hôi của mỗi bên nách. Vùng tăng tiết mồ hôi có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật nhuộm màu chuẩn, như phép thử bằng iốt-tinh bột của Minor. Các liều dùng khác với liều 50 U cho mỗi bên nách chưa được nghiên cứu và vì vậy không được khuyến cáo. Mỗi liều được tiêm đến độ sâu khoảng 2 mm và ở một góc 45^o so với bề mặt da với mặt vát hướng lên để giảm thiểu rò rỉ và bảo đảm vẫn còn tiêm trong da.

Sự cải thiện lâm sàng thường xảy ra trong tuần đầu tiên sau khi tiêm. Thời gian trung bình hoặc đáp ứng sau khi điều trị lặp lại đến 4 lần ở bệnh nhân được điều trị bằng 50 U BOTOX[®] là 6-8 tháng.

Việc tiêm BOTOX[®] lặp lại có thể được sử dụng khi hiệu quả lâm sàng của lần tiêm trước đó giảm đi và bác sĩ điều trị xét thấy cần thiết. Các lần tiêm không nên được lặp lại thường xuyên hơn mỗi 16 tuần.

Rối loạn chức năng bàng quang (Hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang liên quan đến bệnh lý thần kinh và bàng quang tăng hoạt động):

Bệnh nhân không được có nhiễm trùng đường tiết niệu trước khi điều trị. Cần sử dụng kháng sinh dự phòng vào 1-3 ngày trước khi điều trị, vào ngày điều trị và 1-3 ngày sau điều trị.

Thông thường khuyến cáo bệnh nhân ngừng điều trị bằng thuốc chống kết tập tiểu cầu ít nhất 3 ngày trước thủ thuật tiêm. Bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chống đông máu cần được xử trí một cách thích hợp để làm giảm nguy cơ chảy máu.

Hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang liên quan đến bệnh lý thần kinh:

Nhỏ vào bàng quang thuốc gây tê tại chỗ đã pha loãng có hoặc không có thuốc an thần hoặc thuốc gây mê toàn thân có thể được sử dụng trước khi tiêm, theo thực tế tại chỗ. Nếu thực hiện nhỏ thuốc gây tê tại chỗ, bàng quang cần được dẫn lưu và tưới rửa bằng dung dịch muối vô khuẩn trước khi tiêm.

Liều khuyến cáo là 200 U BOTOX[®].

Khuyến cáo nên dùng một lọ 200 U hoặc 2 lọ, mỗi lọ 100 U để thuận tiện cho việc pha.

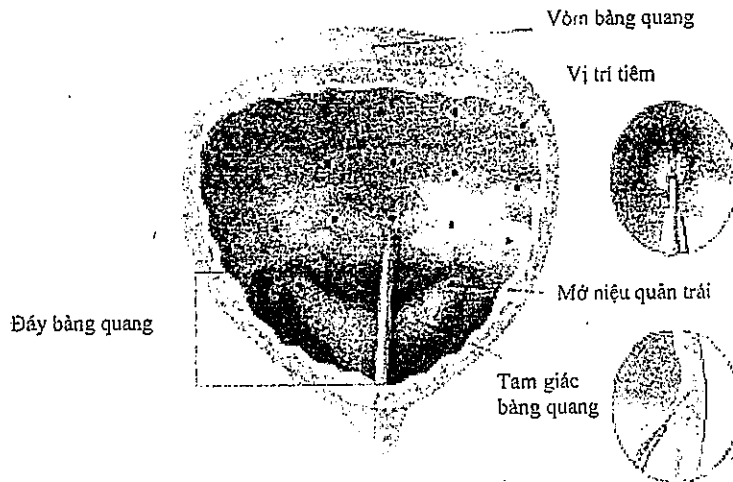
Pha loãng hai lọ, mỗi lọ 100 đơn vị lọ BOTOX[®] với 6 ml dung dịch muối 0,9% không chứa chất bảo quản và pha trộn các lọ nhẹ nhàng. Rút 4 ml từ mỗi lọ vào mỗi ống tiêm 10 mL. Rút 2 mL còn lại từ mỗi lọ vào ống tiêm 10 mL thứ ba. Tiếp tục thêm 6 ml dung dịch 0,9% nước muối không chứa chất bảo quản vào mỗi ống tiêm 10 ml, và trộn nhẹ nhàng. Việc pha loãng này sẽ cho kết quả ba ống tiêm có chứa 10 mL (~ 67 đơn vị trong mỗi ống), tổng cộng 200 đơn vị BOTOX[®] được pha loãng. Sử dụng ngay lập tức sau khi pha loãng trong ống tiêm. Loại bỏ bất kỳ lượng dung dịch muối nào không sử dụng.

BOTOX[®] đã pha (200 U/30 mL) được tiêm vào cơ thành bàng quang thông qua một ống soi bàng quang mềm hoặc cứng, tránh vùng tam giác bàng quang. Nên nhỏ vào bàng quang lượng dung dịch muối đủ để nhìn thấy đầy đủ chỗ tiêm nhưng cần tránh làm căng phồng quá mức.

Kim tiêm cần được làm đầy (mồi) với khoảng 1 mL trước khi bắt đầu tiêm (tùy thuộc vào độ dài kim) để loại bỏ hết không khí.

Kim nên được đưa vào cơ thành bàng quang khoảng 2 mm và 30 lần tiêm, mỗi lần tiêm 1 mL (tổng thể tích 30 mL) nên đặt kim cách nhau khoảng 1 cm (xem hình bên dưới). Đối với lần tiêm cuối cùng, nên tiêm khoảng 1 mL dung dịch muối đẳng trương vô khuẩn để phân phối liều tiêm đầy đủ. Sau khi tiêm, dung dịch muối đã sử dụng để quan sát thành bàng quang nên được dẫn lưu. Bệnh nhân cần được theo dõi ít nhất 30 phút sau khi tiêm.

Sự cải thiện lâm sàng có thể xảy ra trong vòng 2 tuần. Bệnh nhân cần được xem xét tiêm lặp lại khi hiệu quả lâm sàng của lần tiêm trước đã giảm đi (thời gian trung bình trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 là 256-295 ngày (36-42 tuần) cho BOTOX[®] liều 200 U), nhưng không sớm hơn 3 tháng kể từ lần tiêm bàng quang trước đó.



Bàng quang tăng hoạt động:

Nhỏ vào bàng quang thuốc gây tê tại chỗ đã pha loãng có hoặc không có thuốc an thần có thể được sử dụng trước khi tiêm, theo thực tế tại chỗ. Nếu thực hiện nhỏ thuốc gây tê tại chỗ, bàng quang cần được dẫn lưu và tưới rửa bằng dung dịch muối vô khuẩn trước khi tiêm.

Liều khuyến cáo là 100 U BOTOX®. Pha loãng được khuyến cáo là 100 U/10 mL với dung dịch muối 0,9% không chứa chất bảo quản (xem bảng pha loãng). Hủy bỏ bất kỳ dung dịch muối nào không sử dụng.

Khuyến cáo nên dùng một lọ 100 U hoặc 2 lọ, mỗi lọ 50 U để thuận tiện cho việc pha.

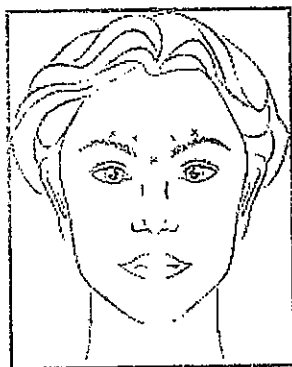
BOTOX® đã pha (100 U/10 mL) được tiêm vào cơ thành bàng quang thông qua một ống soi bàng quang mềm hoặc cứng, tránh vùng tam giác bàng quang. Nên nhỏ vào bàng quang lượng dung dịch muối đủ để nhìn thấy đầy đủ chỗ tiêm nhưng cần tránh làm căng phồng quá mức. Kim tiêm cần được làm đầy (mồi) với khoảng 1 mL BOTOX® đã pha trước khi bắt đầu tiêm (tùy thuộc vào độ dài kim) để loại bỏ hết không khí.

Kim nên được đưa vào cơ thành bàng quang khoảng 2 mm và 20 lần tiêm, mỗi lần tiêm 0,5 mL (tổng thể tích 10 mL) nên được đặt kim cách nhau cách nhau khoảng 1 cm (xem hình bên trên). Đối với lần tiêm cuối cùng; nên tiêm khoảng 1 mL dung dịch muối đẳng trương vô khuẩn để phân phối liều tiêm đầy đủ. Sau khi tiêm, dung dịch muối đã sử dụng để quan sát thành bàng quang không nên được dẫn lưu để bệnh nhân có thể chứng minh khả năng bài tiết nước tiểu của họ trước khi rời khỏi phòng khám. Bệnh nhân cần được theo dõi ít nhất 30 phút sau khi tiêm và cho đến khi tiểu tiện tự nhiên xảy ra.

Sự cải thiện lâm sàng có thể xảy ra trong vòng 2 tuần. Bệnh nhân cần được xem xét tiêm lặp lại khi hiệu quả lâm sàng của lần tiêm trước đã giảm đi (thời gian trung bình trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3 là 166 ngày [~ 24 tuần]) nhưng không sớm hơn 3 tháng kể từ lần tiêm bàng quang trước đó.

Các nếp nhăn thẳng đứng nằm giữa hai lông mày (các nếp nhăn vùng gian mày):

BOTOX® đã pha (50 U/1,25 mL hoặc 100 U/2,5 mL) được tiêm bằng cách sử dụng một kim tiêm vô khuẩn cỡ số 30. Thể tích 0,1 mL (4 U) được dùng cho mỗi vị trí trong 5 vị trí tiêm (xem hình bên dưới): 2 lần tiêm vào mỗi cơ cau mày và 1 lần tiêm vào cơ tháp mũi, cho tổng liều là 20 U.



Trước khi tiêm, ấn chặt ngón tay cái hoặc ngón trỏ dưới bờ ổ mắt để ngăn chặn sự thoát mạch dưới bờ ổ mắt. Kim tiêm nên hướng lên phía trên và vào giữa trong khi tiêm. Để làm giảm nguy cơ sa mi mắt, phải tránh tiêm gần cơ nâng mí mắt trên, đặc biệt ở những bệnh nhân có phức hợp cơ hạ lông mày (depressor supercillii) lớn hơn. Việc tiêm ở cơ cau mày phải được thực hiện ở vùng trung tâm của cơ này, ít nhất là 1 cm trên cung lông mày.

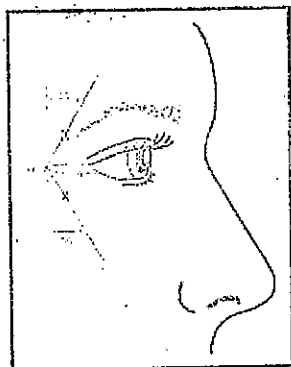
Sự cải thiện độ nặng của các nếp nhăn thẳng đứng nằm giữa hai lông mày (các nếp nhăn vùng gian mày) thường xảy ra trong vòng một tuần sau khi điều trị. Hiệu quả đã được chứng minh kéo dài đến 4 tháng sau khi tiêm.

Khoảng cách điều trị không nên thường xuyên hơn mỗi 3 tháng. Trong trường hợp điều trị thất bại hay hiệu quả giảm sau khi tiêm lặp lại, nên sử dụng các biện pháp điều trị thay thế.

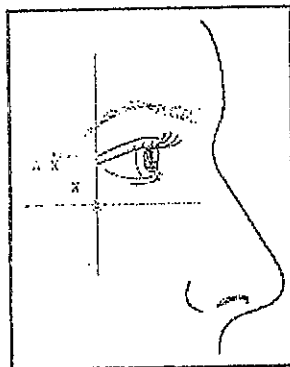
Các nếp nhăn đuôi mắt (nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt):

Các mũi tiêm đối với nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt nên được thực hiện với mặt vát đầu kim hướng lên và hướng ra khỏi mắt. Sử dụng một kim tiêm cỡ số 30-33, tiêm BOTOX® đã pha 4 U/0,1 mL vào 3 vị trí mỗi bên (tổng cộng 6 điểm tiêm) ở cơ vòng mi phía ngoài cho tổng liều 24 U/0,6 mL (12 U mỗi bên). Mũi tiêm đầu tiên (A) nên được thực hiện phía thái dương, cách góc mắt ngoài 1,5-2,0 cm và ngay trên xương thái dương cách bờ xương ổ mắt. Nếu các nếp nhăn trong vùng nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt ở trên và dưới góc mắt phía ngoài, tiêm theo hình 1. Ngoài ra, nếu các nếp nhăn trong vùng nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt chủ yếu ở dưới góc mắt phía ngoài, tiêm theo hình 2.

Hình 1:



Hình 2:



Để điều trị đồng thời với các nếp nhăn vùng gian mày, liều dùng là 24 U đối với các nếp nhăn vết chân chim và 20 U đối với các nếp nhăn vùng gian mày (xem Cách dùng và Hình đối với các nếp nhăn vùng gian mày), với tổng liều là 44 U.

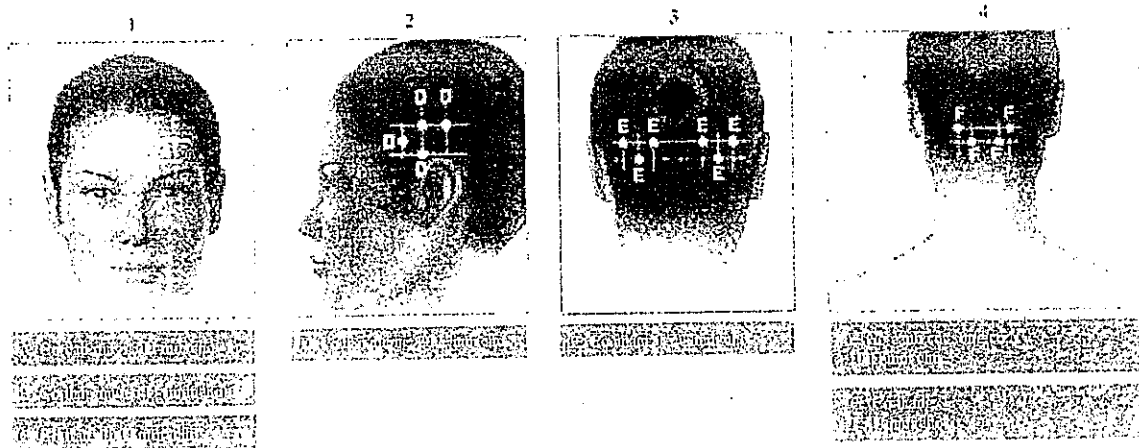
Thời gian trung bình khởi phát hiệu quả điều trị các nếp nhăn vết chân chim là 3-4 ngày. Thời gian đáp ứng với BOTOX® đối với các nếp nhăn vết chân chim đến 5 tháng. Độ an toàn và hiệu quả của việc dùng BOTOX® thường xuyên hơn 3 tháng chưa được đánh giá.

Đau nửa đầu mạn tính:

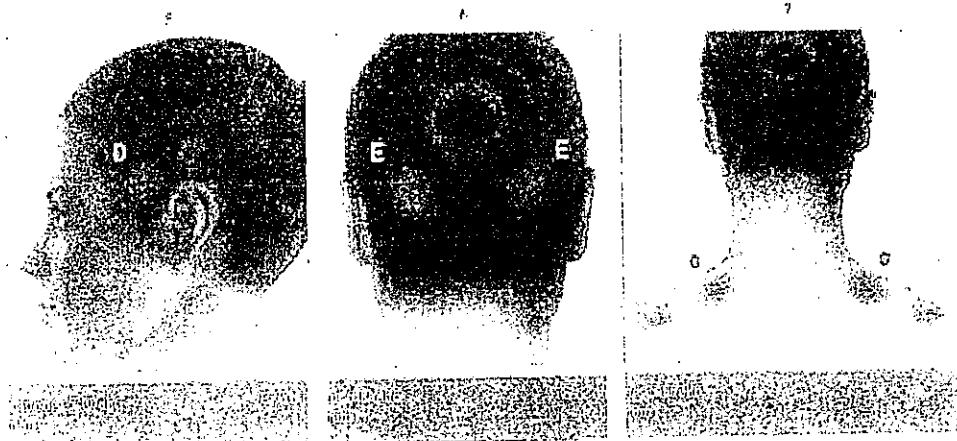
Pha loãng được khuyến cáo là 100 U/2 mL, với nồng độ cuối cùng là 5 U/0,1 mL. Liều khuyến cáo để điều trị đau nửa đầu mạn tính là 155 U đến 195 U tiêm bắp (IM), sử dụng kim tiêm vô khuẩn cỡ số 30, 0,5 inch với các mũi tiêm 0,1 mL (5 U) ở mỗi vị trí. Các mũi tiêm nên được chia ra cho 7 vùng cơ ở đầu/cổ đặc hiệu được nêu rõ trong bảng dưới đây. Có thể cần kim tiêm 1 inch ở vùng cổ đối với bệnh nhân có cơ cổ dày. Ngoại trừ cơ thấp mũi cần được tiêm ở một vị trí (đường giữa), tất cả các cơ cần được tiêm hai bên với liều tối thiểu cho mỗi cơ được chỉ định dưới đây, với một nửa số vị trí tiêm ở bên trái, một nửa số vị trí tiêm ở bên phải đầu và cổ. Lịch trình điều trị lặp lại được khuyến cáo là mỗi 12 tuần. Nếu có một vị trí đau nổi bật, tiêm bổ sung một hoặc cả hai bên có thể áp dụng lên đến 3 nhóm cơ đặc hiệu (cơ chằm, cơ thái dương và cơ thang), lên đến liều tối đa cho mỗi cơ bắp như được chỉ định trong bảng dưới đây.

Các vị trí tiêm được khuyến cáo đối với đau nửa đầu mạn tính:

Sơ đồ 1-4: Các vị trí tiêm được khuyến cáo đối với liều tối thiểu 155 U đối với đau nửa đầu mạn tính



Sơ đồ 5-7: Các nhóm cơ được khuyến cáo cho việc tiêm thêm tùy chọn đối với đau nửa đầu mạn tính



Liều dùng BOTOX® theo các cơ đối với đau nửa đầu mạn tính

Vùng Đầu/Cổ	Liều khuyến cáo
	Tổng số đơn vị (U) (số lượng chỗ tiêm bắp ^a)
Cơ cau mày ^b	10 U (2 chỗ)
Cơ thấp mũi	5 U (1 chỗ)
Cơ trán ^b	20 U (4 chỗ)
Cơ thái dương ^b	40 U (8 chỗ) đến 50 U (đến 10 chỗ)
Cơ cằm ^b	30 U (6 chỗ) đến 40 U (đến 8 chỗ)
Nhóm cơ cạnh cột sống cổ ^b	20 U (4 chỗ)
Cơ thang ^b	30 U (6 chỗ) đến 50 U (đến 10 chỗ)
Tổng khoảng liều:	155 U đến 195 U

^a Mỗi chỗ tiêm bắp = 0,1 mL = 5 U BOTOX®

^b Liều phân bổ hai bên về liều tối thiểu

Tất cả các chỉ định

Trong trường hợp không có hiệu quả mong muốn sau đợt điều trị đầu tiên, tức là không có cải thiện lâm sàng đáng kể so với ban đầu sau khi tiêm 1 tháng, nên xem xét các hành động sau:

- Kiểm tra lại tác dụng của độc tố trên lâm sàng đối với các cơ được tiêm, có thể bao gồm kiểm tra kỹ thuật ghi điện cơ do một bác sĩ chuyên về ghi điện cơ có kinh nghiệm thực hiện;
- Phân tích nguyên nhân tiềm năng về sự thiếu hiệu quả, ví dụ chọn cơ để tiêm không thích hợp, liều dùng không đủ, kỹ thuật tiêm kém, cơ cứng cố định, yếu trương đối về cơ đối kháng và/hoặc sự hình thành các kháng thể trung hòa độc tố;
- Đánh giá lại tính phù hợp của việc điều trị bằng độc tố botulinum type A.

Đối với đợt điều trị thứ hai, trong trường hợp không có bất kỳ tác dụng không mong muốn nào sau đợt đầu tiên, bác sĩ nên xem xét những điều sau:

- điều chỉnh liều, có tính đến việc phân tích các thất bại điều trị trước đó;
- sử dụng các hướng dẫn của kỹ thuật ghi điện cơ (EMG) khi thích hợp; và
- duy trì một khoảng cách 3 tháng giữa hai đợt điều trị.

Trong trường hợp thất bại điều trị hoặc giảm hiệu quả sau khi tiêm lặp lại, có tính đến việc điều chỉnh liều và mục tiêu tiêm, nên xem xét các kỹ thuật điều trị thay thế.

Sử dụng ở người cao tuổi

Nói chung, các nghiên cứu lâm sàng về BOTOX® đã không xác định được sự khác biệt về đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ. Cần thận trọng khi chọn liều cho một bệnh nhân cao tuổi, thông thường bắt đầu ở mức thấp của khoảng liều dùng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

BOTOX® chống chỉ định dùng a) ở những người quá mẫn đã biết với bất kỳ thành phần nào của thuốc; b) ở những bệnh nhân bị nhược cơ nặng hoặc hội chứng Eaton-Lambert. Chống chỉ định dùng BOTOX® khi có nhiễm khuẩn ở chỗ định tiêm.

BOTOX® điều trị rối loạn chức năng bàng quang (hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang liên quan đến bệnh lý thần kinh và bàng quang tăng hoạt động) cũng chống chỉ định dùng cho:

- Bệnh nhân bị nhiễm trùng cấp tính đường tiết niệu.

- Bệnh nhân bị bí tiểu cấp tính mà không thường xuyên thực hiện tự đặt ống thông tiểu sạch cách quãng (CIC).
- Bệnh nhân không sẵn sàng hoặc không thể đặt thông tiểu sau điều trị nếu được yêu cầu.
- Bệnh nhân đang có sỏi bàng quang.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Cảnh báo và thận trọng chung

- Thuật ngữ “đơn vị” mà liều dùng dựa trên đó, là một phép đo đặc hiệu của hoạt động độc tố, duy nhất trong công thức của Allergan có chứa độc tố Botulinum type A. Do đó, đơn vị được sử dụng để mô tả hoạt động của BOTOX[®] khác với những gì được sử dụng để mô tả hoạt động cho các chế phẩm khác có chứa độc tố botulinum và đơn vị đại diện cho hoạt động của BOTOX[®] không thể được thay thế bởi những sản phẩm khác.
- BOTOX[®] chỉ nên được đề nghị bởi các bác sĩ với trình độ thích hợp và kinh nghiệm trong việc điều trị bệnh nhân và sử dụng các thiết bị cần thiết.
- Các giải phẫu có liên quan, và bất kỳ thay đổi trong giải phẫu học do những phẫu thuật trước đó, phải được hiểu rõ trước khi sử dụng BOTOX[®] và việc tiêm vào các cấu trúc dễ bị tổn thương phải được tránh.

Thông tin chung:

Không được vượt quá liều lượng và số lần dùng BOTOX[®] đã được khuyến cáo.

Việc sử dụng BOTOX[®] an toàn và hiệu quả phụ thuộc vào việc bảo quản thuốc đúng cách, chọn liều chính xác và các kỹ thuật pha và sử dụng đúng.

Các bác sĩ cần phải hiểu biết về giải phẫu có liên quan và bất kỳ thay đổi nào về giải phẫu do những thủ thuật phẫu thuật trước đó trước khi sử dụng BOTOX[®] và cần thận trọng khi tiêm vào trong hoặc gần các cấu trúc giải phẫu dễ bị tổn thương. Các tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm cả kết cuộc tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân được tiêm BOTOX[®] trực tiếp vào tuyến nước bọt, vùng miệng-lưỡi-họng, thực quản và dạ dày. Một số bệnh nhân đã có khó nuốt từ trước hoặc suy nhược đáng kể. Tràn khí màng phổi liên quan đến thủ thuật tiêm đã được báo cáo sau khi tiêm BOTOX[®] gần ngực. Cần thận trọng khi tiêm ở gần phổi, đặc biệt là đỉnh phổi.

Sự hiểu biết về những kỹ thuật ghi điện cơ chuẩn cũng cần thiết để điều trị lác mắt và có thể giúp ích trong điều trị loạn trương lực cơ cổ và chứng co giật cơ nửa mặt, và trong điều trị chứng co cứng khu trú liên quan với đột quỵ hoặc bại não ở trẻ em.

Cần thận trọng khi sử dụng BOTOX[®] trong trường hợp có viêm ở chỗ định tiêm hoặc khi có yếu cơ quá mức hoặc teo cơ ở những cơ định tiêm.

Như được dự kiến đối với bất kỳ thủ thuật tiêm nào, đau khu trú, viêm, dị cảm, giảm cảm giác, nhạy cảm đau, sưng/phù, ban đỏ, nhiễm trùng khu trú, chảy máu và/hoặc bầm tím có liên quan đến việc tiêm. Đau liên quan đến kim tiêm và/hoặc lo âu đã dẫn đến đáp ứng mạch-thần kinh phế vị bao gồm hạ huyết áp triệu chứng thoáng qua và ngất.

Độ an toàn và hiệu quả của BOTOX[®] trong điều trị co quắp mí, co giật cơ nửa mặt và loạn trương lực khu trú liên quan hoặc yếu cổ cơ thất ở trẻ em dưới 12 tuổi, trong điều trị loạn trương lực cơ cổ đối với bệnh nhân dưới 16 tuổi chưa được chứng minh.

Độ an toàn và hiệu quả của BOTOX[®] trong điều trị các nếp nhăn vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt ở người dưới 18 tuổi chưa được chứng minh.

Phản ứng quá mẫn:

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và/hoặc phản ứng quá mẫn tức thì như phản vệ và bệnh huyết thanh hiếm gặp đã được báo cáo, cũng như các biểu hiện khác về quá mẫn bao gồm nổi mề đay, phù mô mềm và khó thở. Một số trong những phản ứng này đã được báo cáo sau khi dùng BOTOX® đơn độc hoặc phối hợp với các sản phẩm khác có liên quan với các phản ứng tương tự. Nếu có một phản ứng như thế xảy ra, phải ngừng mũi tiêm tiếp theo và tiến hành điều trị y khoa ngay lập tức.

Một trường hợp phản vệ gây tử vong đã được báo cáo trong đó bệnh nhân tử vong sau khi được tiêm BOTOX® được pha loãng không thích hợp với 5 mL lidocain 1%. Vai trò nguyên nhân của BOTOX®, lidocain hoặc cả hai không thể được xác định chắc chắn.

Rối loạn thần kinh có từ trước:

Phải cực kỳ thận trọng khi dùng BOTOX® cho những người bị bệnh thần kinh vận động ngoại biên (ví dụ xơ cứng cột bên teo cơ hoặc bệnh thần kinh vận động) hoặc rối loạn tại vị trí tiếp hợp thần kinh cơ (ví dụ bệnh nhược cơ nặng hoặc hội chứng Lambert-Eaton). Bệnh nhân bị rối loạn tại vị trí tiếp hợp thần kinh cơ có thể có tăng nguy cơ về các tác dụng toàn thân có ý nghĩa lâm sàng bao gồm khó nuốt nghiêm trọng và tổn thương về hô hấp từ liều điển hình của BOTOX®. Đã có các trường hợp hiếm gặp về việc sử dụng độc tố botulinum cho những bệnh nhân đã biết hoặc chưa được công nhận là bị rối loạn tại vị trí tiếp hợp thần kinh cơ trong đó bệnh nhân cho thấy cực kỳ nhạy cảm với tác dụng toàn thân của liều dùng trên lâm sàng điển hình. Trong một số các trường hợp này, chứng khó nuốt đã kéo dài vài tháng và đòi hỏi phải đặt ống thông nuôi ăn qua dạ dày. Khi được sử dụng các liều rất cao, những bệnh nhân bị các rối loạn thần kinh, ví dụ bại não ở trẻ em hoặc co cứng ở người lớn, cũng có thể tăng nguy cơ các tác dụng toàn thân có ý nghĩa lâm sàng.

Các tác dụng phụ xa vị trí tiêm:

Dữ liệu an toàn hậu mãi từ BOTOX® và các độc tố botulinum khác đã được phê duyệt cho thấy trong một số trường hợp tác dụng của độc tố botulinum có thể được quan sát thấy ở xa vị trí tiêm tại chỗ. Các triệu chứng phù hợp với cơ chế tác dụng của độc tố botulinum đã được báo cáo xảy ra nhiều giờ đến nhiều tuần sau khi tiêm và có thể bao gồm yếu cơ, sa mi mắt, song thị, nhìn mờ, yếu cơ mặt, rối loạn về nuốt và nói, táo bón, viêm phổi hít, khó thở và suy hô hấp. Nguy cơ của các triệu chứng có thể lớn nhất ở trẻ em được điều trị co cứng, nhưng các triệu chứng cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân có các tình trạng bệnh từ trước và các bệnh đi kèm làm cho họ dễ mắc các triệu chứng này, bao gồm cả người lớn được điều trị co cứng và các tình trạng khác và những người được điều trị với liều cao. Khó nuốt và khó thở có thể đe dọa tính mạng và tử vong đã được báo cáo, mặc dù chưa được xác định được quan hệ nhân quả đối với BOTOX®.

Nên khuyến bệnh nhân hoặc người chăm sóc tìm sự chăm sóc y tế ngay lập tức nếu phát sinh rối loạn về nuốt, rối loạn về nói hoặc rối loạn hô hấp.

Hệ tim mạch:

Đã có báo cáo các tác dụng phụ sau khi dùng BOTOX® liên quan đến hệ tim mạch bao gồm loạn nhịp và nhồi máu cơ tim, có một số trường hợp tử vong. Một số những bệnh nhân này có các yếu tố nguy cơ bao gồm cả bệnh tim mạch từ trước. Chưa rõ mối quan hệ chính xác của những tác dụng phụ này với BOTOX®.

Cơ co giật:

Các cơn co giật mới khởi phát hoặc tái phát đã được báo cáo, thông thường ở những bệnh nhân dễ bị tác dụng phụ này. Mối quan hệ chính xác giữa tác dụng phụ này và việc tiêm BOTOX® chưa được xác định. Các báo cáo ở trẻ em chủ yếu là từ những bệnh nhân bại não được điều trị co cứng.



Tính gây miễn dịch:

Sự hình thành các kháng thể trung hòa độc tố botulinum type A có thể làm giảm hiệu quả của việc điều trị bằng BOTOX[®] do làm bất hoạt tính sinh học của độc tố này. Các yếu tố quyết định đối với sự hình thành kháng thể trung hòa chưa được xác định rõ. Các kết quả từ một số nghiên cứu cho thấy tiêm BOTOX[®] ở những khoảng cách thường xuyên hơn hoặc ở liều cao hơn có thể dẫn đến tỷ lệ hình thành kháng thể lớn hơn. Có thể giảm thiểu khả năng hình thành kháng thể bằng cách tiêm liều thấp nhất có hiệu quả ở những khoảng cách dài nhất có thể được giữa các lần tiêm.

Albumin huyết thanh người:

Thuốc này chứa albumin huyết thanh người, là một dẫn xuất của máu người. Dựa trên việc sàng lọc có hiệu quả đối với người cho máu và các quy trình sản xuất sản phẩm, cho thấy nguy cơ lây truyền những bệnh do virus là rất nhỏ. Nguy cơ trên lý thuyết về việc lây truyền bệnh Creutzfeldt-Jacob (CJD) cũng được xem là rất nhỏ. Chưa có trường hợp lây truyền bệnh do virus hoặc CJD nào từng được xác định đối với albumin.

Cơ quắp mi/ Cơ giât nửa mặt:

Việc giảm chớp mắt sau khi tiêm BOTOX[®] vào cơ vòng mi có thể dẫn tới bộc lộ giác mạc, khuyết tật biểu mô kéo dài và loét giác mạc, đặc biệt ở bệnh nhân bị rối loạn dây thần kinh số VII. Đã xảy ra một trường hợp thủng giác mạc ở mắt không có thủy tinh thể đòi hỏi phải ghép giác mạc do tác dụng này. Cần kiểm tra cẩn thận cảm giác giác mạc ở mắt đã được phẫu thuật trước đó, tránh tiêm vào vùng mi mắt phía trong ở dưới để tránh lộn mi và điều trị tích cực mọi khuyết tật của biểu mô. Có thể cần phải dùng thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ tra mắt, kính sát trùng mềm dùng trong điều trị để bảo vệ, hoặc khép mắt bằng băng dính, hoặc bằng các phương tiện khác.

Do hoạt tính kháng cholinergic của độc tố botulinum, cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân có nguy cơ bị bệnh glaucoma góc đóng, bao gồm cả bệnh nhân có góc mắt hẹp về giải phẫu học. Rất hiếm khi có báo cáo về glaucoma góc đóng cấp sau khi tiêm độc tố botulinum xung quanh mắt.

Lác mắt:

BOTOX[®] không có hiệu quả trong lác mắt do liệt mạn tính, ngoại trừ làm giảm sự co cứng của cơ đối kháng liên quan với sự chỉnh sửa bằng phẫu thuật. Hiệu quả của BOTOX[®] chưa rõ rệt trong những độ lệch trên 50 độ của lăng kính, trong lác mắt hạn chế, trong hội chứng Duane với yếu cơ thẳng bên và trong lác mắt thứ phát gây ra bởi sự co lại quá mức của cơ đối kháng do phẫu thuật trước đó. Để làm tăng hiệu quả, có thể cần tiêm nhiều lần trong thời gian điều trị.

Khi dùng BOTOX[®] để điều trị lác mắt, đã xảy ra các trường hợp xuất huyết sau nhãn cầu đủ để làm tổn thương tuần hoàn võng mạc do kim tiêm xuyên vào ổ mắt. Khuyến cáo nên có sẵn các dụng cụ thích hợp để kiểm tra và làm giảm áp lực ở ổ mắt. Những trường hợp kim tiêm xuyên vào mắt (nhãn cầu) cũng đã xảy ra. Cần có sẵn kính soi đáy mắt để chẩn đoán tình trạng này.

Gây liệt một hoặc nhiều cơ ngoài mắt có thể gây mất định hướng không gian, nhìn đôi hoặc chi quá tầm. Che mắt bị bệnh có thể làm giảm bớt các triệu chứng này.

Loan trương lực cơ cổ:

Tác dụng phụ nghiêm trọng thường gặp nhất liên quan đến việc dùng độc tố botulinum type A ở những bệnh nhân bị loạn trương lực cơ cổ là chứng khó nuốt, đôi khi đã ghi nhận có kèm với khó thở. Cần thông báo cho bệnh nhân bị loạn trương lực cơ cổ về khả năng gặp chứng khó nuốt, có thể nhẹ nhưng cũng có thể nặng. Chứng khó nuốt có thể kéo dài từ 2-3 tuần sau khi tiêm nhưng đã được báo cáo là kéo dài đến 5 tháng sau khi tiêm. Chứng khó nuốt góp phần vào việc làm giảm dùng thức ăn và nước uống dẫn đến giảm cân và mất nước. Bệnh nhân khó nuốt chưa có biểu hiện lâm sàng có thể có tăng nguy cơ gặp chứng khó nuốt nặng hơn sau khi tiêm BOTOX[®]. Do khó nuốt, có khả năng hít sặc, khó thở và đôi khi cần phải nuôi ăn qua ống thông. Trong trường hợp

hiếm gặp, chúng khó nuốt được tiếp theo bởi viêm phổi hít và tử vong đã được báo cáo. Việc hạn chế liều tiêm vào cơ ức-đòn-chũm ít hơn 100 U có thể làm giảm xảy ra chứng khó nuốt. Những bệnh nhân có khối cơ cổ nhỏ hoặc những bệnh nhân được tiêm hai bên vào cơ ức-đòn-chũm đã được báo cáo là có nguy cơ lớn hơn về chứng khó nuốt. Tiêm vào cơ nâng vai có thể liên quan với tăng nguy cơ nhiễm trùng đường hô hấp trên và chứng khó nuốt. Chứng khó nuốt có thể được quy cho là do sự khuếch tán cục bộ của độc tố đến cơ thực quản. Nên khuyến bệnh nhân hoặc người chăm sóc tìm sự chăm sóc y tế ngay lập tức nếu phát sinh rối loạn về nuốt, rối loạn về nói hoặc rối loạn hô hấp.

Bại não ở trẻ em và cơ cứng khu trú ở người lớn:

BOTOX® là một biện pháp điều trị cơ cứng khu trú chỉ được nghiên cứu kết hợp với các chế độ điều trị chuẩn thông thường. BOTOX® không chắc có hiệu quả trong việc cải thiện tầm vận động của khớp bị cơ cứng cố định.

Tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát:

Hỏi bệnh sử, thăm khám thực thể, cùng với tầm soát đặc hiệu cần thực hiện để loại trừ các nguyên nhân có thể gặp của chứng tăng tiết mồ hôi thứ phát (ví dụ cường tuyến giáp hoặc u tế bào ưa crôm). Việc này nhằm tránh điều trị triệu chứng tăng tiết mồ hôi mà không chẩn đoán và/hoặc điều trị bệnh tiềm ẩn.

Đau nửa đầu mạn tính

Tham khảo Cảnh báo và thận trọng bao gồm các thông tin cụ thể của loạn trương lực cơ cổ, cơ quắp mi và lác mắt, do các vị trí tiêm tương tự.

Rối loạn chức năng bàng quang

Cần thận trọng thích hợp khi thực hiện soi bàng quang.

Ở những bệnh nhân không đặt ống thông tiểu, cần đánh giá thể tích nước tiểu tồn dư sau khi đi tiểu trong vòng 2 tuần sau điều trị và định kỳ lên đến 12 tuần khi thích hợp về mặt y khoa. Bệnh nhân cần được hướng dẫn để liên hệ với bác sĩ nếu họ gặp khó khăn trong việc tiểu tiện vì có thể cần phải đặt ống thông tiểu.

Do nguy cơ bí tiểu, chỉ những bệnh nhân sẵn sàng và/hoặc có thể bắt đầu đặt ống thông tiểu sau điều trị, nếu cần đến, được xem xét để điều trị.

Hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang liên quan đến bệnh lý thần kinh

Ở những bệnh nhân này, loạn phản xạ tự động liên quan đến thủ thuật có thể xảy ra, có thể cần phải điều trị y khoa ngay lập tức.

Nếp nhăn vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt

Việc giảm chớp mắt sau khi tiêm BOTOX® vào cơ vòng mi có thể dẫn đến bộc lộ giác mạc, loét tấy biểu mô kéo dài và loét giác mạc, đặc biệt ở bệnh nhân bị rối loạn dây thần kinh số VII. Cần thận trọng khi điều trị bằng BOTOX® cho những bệnh nhân bị viêm ở chỗ tiêm, mặt không đối xứng rõ rệt, sa mi mắt, nếp da quá mức, sẹo da sâu, da nhờn dày hoặc không có khả năng làm giảm đáng kể các nếp nhăn vùng gian mày bằng cách trải chúng ra xa nhau.

Thông tin cho bệnh nhân:

Như với mọi liệu pháp khác có khả năng cho phép bệnh nhân trước đây phải ngồi một chỗ khôi phục lại hoạt động, cần nhắc nhở các bệnh nhân này là chỉ nên hoạt động lại dần dần sau khi dùng BOTOX®. Cần báo cho bệnh nhân biết về khả năng có tình trạng khó chịu kéo dài đến 6 tuần sau khi tiêm.

Sau khi tiêm bằng quang do tiểu tiện không tự chủ, bệnh nhân cần được hướng dẫn để liên lạc với bác sĩ nếu gặp khó khăn trong việc tiểu tiện.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Về lý thuyết, tác dụng của độc tố botulinum type A có thể tăng lên do các kháng sinh nhóm aminoglycosid hoặc các thuốc khác gây trở ngại cho sự dẫn truyền thần kinh-cơ (ví dụ thuốc phong bế thần kinh cơ).

Chưa có các thử nghiệm đặc hiệu được thực hiện để xác định khả năng tương tác trên lâm sàng với các thuốc khác. Không có các báo cáo về tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng.

Chưa rõ hiệu quả của việc sử dụng các type huyết thanh độc tố thần kinh botulinum khác nhau cùng một lúc hoặc trong vòng vài tháng với nhau. Yếu quá mức có thể trầm trọng hơn do việc sử dụng một độc tố botulinum khác trước khi hết thời gian tác dụng của độc tố botulinum được dùng trước đó.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát tốt về việc sử dụng BOTOX® ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính đối với sinh sản. Chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn đối với người. Do những nghiên cứu về sự sinh sản ở động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được ở trên người, nên chỉ dùng BOTOX® trong khi có thai nếu lợi ích có thể có cho người mẹ cao hơn nguy cơ có thể có đối với thai nhi. Nếu dùng thuốc này khi đang có thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi đang dùng thuốc này, phải báo cho bệnh nhân biết về nguy cơ có thể gặp, gồm sảy thai, dị dạng thai là những trường hợp đã gặp trên thỏ.

Phụ nữ cho con bú

Không rõ thuốc này có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có nhiều thuốc được bài tiết vào sữa mẹ, cần thận trọng khi dùng BOTOX® cho phụ nữ đang cho con bú.

SỬ DỤNG Ở TRẺ EM

Đã có các báo cáo tự phát hiếm gặp về tử vong đôi khi liên quan với viêm phổi hít ở trẻ em bị bại não nặng sau khi điều trị bằng độc tố botulinum. Mối quan hệ nhân quả với BOTOX® chưa được xác định trong các trường hợp này. Báo cáo hậu mãi về những tác dụng xa với chỗ tiêm đã được báo cáo rất hiếm gặp ở bệnh nhân trẻ em có bệnh đi kèm, chủ yếu là bại não nhận được > 8 U/kg. Phải cực kỳ thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân trẻ em bị suy nhược thần kinh đáng kể, khó nuốt hoặc có tiền sử gần đây về viêm phổi hít hoặc bệnh phổi.

Độ an toàn và hiệu quả của BOTOX® chưa được xác định đối với trẻ em dưới 2 tuổi bị bại não; đối với trẻ em dưới 12 tuổi bị co quắp mí, co giật cơ nửa mặt, lác mắt, hoặc tăng tiết mồ hôi; đối với bệnh nhân dưới 16 tuổi bị loạn trương lực cơ cổ hoặc đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi bị co cứng liên quan với đột quỵ, nhức đầu trong chứng đau nửa đầu mạn tính, bàng quang tăng hoạt động, hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang do thần kinh, nếp nhăn vùng gian mày và nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có tác dụng an thần nào của độc tố botulinum được biết. Tác dụng của nó đối với khớp nối thần kinh-cơ với hậu quả ảnh hưởng đến hoạt động cơ cần phải được xem xét cùng với đánh giá bệnh khi khuyến bệnh nhân về việc lái xe hoặc vận hành máy móc. Suy nhược, yếu cơ, choáng váng và rối loạn thị giác đã được báo cáo sau khi điều trị bằng BOTOX® và có thể gây nguy hiểm khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TÁC DỤNG PHỤ

Tác dụng phụ chung:

Nói chung, các tác dụng phụ xảy ra trong vòng tuần đầu sau khi tiêm BOTOX[®] và có tính tạm thời nhưng cũng có thể kéo dài vài tháng hoặc trong trường hợp hiếm gặp có thể lâu hơn. Như thường gặp đối với bất kỳ tiêm bắp nào, đau khu trú, viêm, nhạy cảm đau, sưng, ban đỏ, chảy máu và/hoặc vết bầm có thể liên quan với việc tiêm. Đau do kim tiêm và/hoặc đau có thể dẫn đến các đáp ứng mạch-thần kinh phế vị bao gồm hạ huyết áp triệu chứng và ngất thoáng qua. Yếu tại chỗ là kết quả của tác dụng dược lý có thể có của độc tố botulinum. Tuy nhiên yếu các cơ phụ cũng có thể do sự lan rộng của độc tố này.

Đã ghi nhận những tác dụng phụ hiếm gặp sau đây kể từ khi đưa thuốc này ra thị trường: đau bụng, tiêu chảy, nôn, sốt, chán ăn, nhìn mờ, giảm thính giác, ù tai, chóng mặt, liệt mặt, bệnh đốm rối thần kinh cánh tay, bệnh rết thần kinh, ngất, giảm cảm giác, khó chịu, đau cơ, nhược cơ nặng, dị cảm, ban đỏ đa hình, ngứa, viêm da dạng vảy nến, tăng tiết mồ hôi và rụng lông tóc kể cả rụng lông mi.

Hiếm có các báo cáo tự phát về tử vong, đôi khi đi kèm với khó nuốt, viêm phổi và/hoặc suy nhược đáng kể hoặc phàn vệ sau khi điều trị với độc tố botulinum type A. Cũng hiếm có báo cáo về các phản ứng phụ liên quan đến hệ tim mạch, bao gồm loạn nhịp và nhồi máu cơ tim, một số trường hợp dẫn đến tử vong. Một số trong những bệnh nhân này đã có các yếu tố nguy cơ bao gồm cả bệnh về tim mạch.

Các cơn co giật mới khởi phát hoặc tái phát cũng đã được ghi nhận sau khi điều trị BOTOX[®], điển hình ở những bệnh nhân đã thấy hay đã từng bị các phản ứng này.

Cơ quắp mi:

Trong một nghiên cứu về BOTOX[®] trên 98 bệnh nhân cơ quắp mi nhận một liều trung bình cho mỗi mắt là 33 U, tiêm vào 3 đến 15 chỗ. Những tác dụng phụ thường gặp nhất có liên quan tới điều trị là sa mi (20,8%), viêm giác mạc đốm nông và khô mắt (mỗi trường hợp 6,3%).

Những tác dụng phụ khác đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng trước đó, theo thứ tự tỷ lệ giảm dần bao gồm: kích ứng mắt, chảy nước mắt, hờ mi, sợ ánh sáng, lộn mi, viêm giác mạc, song thị, quặm, phát ban da lan tỏa và da mi mắt sưng tại chỗ kéo dài vài ngày sau khi tiêm vào mi mắt. Trong quá trình sử dụng ở thị trường, đã ghi nhận có các tác dụng phụ khác như glaucoma góc đóng, rối loạn thị giác và yếu ở mắt khu trú, bệnh nhược cơ nặng trầm trọng thêm và ngất.

Trong 2 trường hợp rối loạn dây thần kinh số VII (một trường hợp mắt không có thể thủy tinh), sự giảm chớp mắt do tiêm BOTOX[®] vào cơ vòng mi đã dẫn đến lộ giác mạc nghiêm trọng, khuyết tật biểu mô kéo dài và loét giác mạc. Thủng giác mạc đã xảy ra ở mắt không có thể thủy tinh và cần phải ghép giác mạc. Cần điều trị tích cực mọi khuyết tật của biểu mô giác mạc. Có thể cần dùng thuốc nhỏ mắt, mỡ tra mắt, kính sát trùng mềm để bảo vệ, hoặc khép mắt bằng băng dính hoặc bằng những phương tiện khác.

Cơ giật cơ nửa mắt:

Những tác dụng phụ đã được ghi nhận sau khi tiêm BOTOX[®] bao gồm nhìn mờ, xệ mắt, choáng váng, mệt mỏi, ngoài các tác dụng phụ đã nêu ở trên khi điều trị cơ quắp mi.

Lác mắt:

Việc gây liệt một hoặc nhiều cơ ngoài mắt có thể làm mất định hướng không gian, nhìn đôi, nhìn quá tâm (pasi-pointing). Có thể làm giảm các triệu chứng này bằng cách che mắt bị ảnh hưởng. Các cơ ngoài mắt gần kề chỗ tiêm có thể bị ảnh hưởng, gây sa mi hoặc lệch thẳng đứng, đặc biệt khi dùng BOTOX[®] liều cao. Tần suất của những tác dụng phụ này ở 2058 người lớn nhận 3650 lần tiêm đối với lác ngang được liệt kê như sau:

Sa mi	15,7%
Lệch thẳng đứng	16,9%

Tỷ lệ trường hợp sa mi là 0,9% sau khi tiêm vào cơ thẳng dưới và 37,7% sau khi tiêm vào cơ thẳng trên.

Tỷ lệ các trường hợp có những tác dụng phụ này kéo dài hơn 6 tháng, trong một đợt mở rộng gồm 5587 lần tiêm vào cơ ngang ở 3104 bệnh nhân được liệt kê như sau:

Sa mi kéo dài hơn 180 ngày	0,3%
Độ lệch thẳng đứng lớn hơn 2 độ của lăng kính kéo dài hơn 180 ngày	2,1%

Ở những bệnh nhân này, chính cách tiêm đã gây ra 9 trường hợp thủng củng mạc. Xuất huyết dịch kính đã xảy ra trong một trường hợp và sau đó đã trở lại bình thường. Không có trường hợp nào bị bong võng mạc hoặc mất thị lực. Đã xảy ra 16 trường hợp xuất huyết sau nhãn cầu mà không bị mất thị lực. Có một trường hợp được làm giảm áp lực hốc mắt sau 5 phút để phục hồi tuần hoàn võng mạc. 5 mắt đã có thay đổi về đồng tử phù hợp với thương tổn hạch (thần kinh) mi (đồng tử Adie).

Loan trương lực cơ cổ:

Những tác dụng phụ sau đây đã được ghi nhận với tỷ lệ ít nhất trên 2% ở những bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX® so với những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (placebo), được liệt kê theo thứ tự tỷ lệ giảm dần: đau (32%), yếu khu trú (17%) và khó nuốt (13%) là những tác dụng phụ thường gặp nhất; sau đó là đau nhức, khó chịu, yếu toàn thân, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, buồn nôn, nhức đầu, buồn ngủ, cứng đờ, khô miệng, chóng mặt, viêm mũi, tăng trương lực, tất cả gặp từ 2 đến 10% bệnh nhân.

Khó nuốt và yếu toàn thân có triệu chứng có thể quy cho tác dụng dược lý rộng của BOTOX® do sự lan tỏa của độc tố ra bên ngoài những cơ được tiêm. Khó nuốt thường được ghi nhận từ nhẹ đến vừa ở phần lớn bệnh nhân. Tuy nhiên, ở một bệnh nhân đặc biệt, khó nuốt có thể liên quan với những vấn đề nghiêm trọng hơn (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Những tác dụng phụ khác có liên quan bao gồm tê, song thị, sa mi, khó thở, sốt và hội chứng cúm.

Bại não ở trẻ em:

Độ an toàn của BOTOX® khi sử dụng để điều trị chứng biến dạng động lực của bàn chân do chứng co cứng ở bệnh nhi đã được đánh giá. Như thường gặp đối với bất kỳ tiêm bắp nào, đau khu trú có liên quan với việc tiêm ở những bệnh nhân này.

Những phản ứng phụ thường gặp nhất đã được báo cáo có liên quan đến việc điều trị bao gồm quy ngã, đau căng chân, yếu căng chân (tại chỗ). Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân gặp những tác dụng phụ này ít nhất một lần trong khi nghiên cứu được tóm tắt như sau:

	BOTOX®, N=215
Quy ngã	9,3%
Đau căng chân	2,3%
Yếu tại chỗ	2,3%
Yếu toàn thân	2,3%

Quy ngã có thể quy cho sự thay đổi trong vị trí của mắt cá chân, dáng đi và/hoặc yếu tại chỗ. Yếu tại chỗ là kết quả của tác dụng dược lý có thể có của độc tố botulinum.

Những phản ứng phụ với sự khác biệt $\geq 3\%$ giữa các nhóm điều trị, không tính đến mối liên quan điều trị, ở 180 bệnh nhân tham gia vào hai nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, bao gồm: nhiễm khuẩn tai, nhiễm virus, phát ban và đau cơ. Những phản ứng phụ có liên quan đến điều trị đã được ghi nhận $\geq 1\%$ bệnh nhân là chuột rút căng chân, sốt, đau khớp gối, đau

mắt cá chân, đau ở nơi tiêm sau điều trị, ngủ lịm, khó chịu, yếu cơ, dáng đi bất thường, ngủ gà, đau nhói và đái dầm. Tất cả những tác dụng phụ có liên quan đến điều trị đều ở mức nhẹ đến vừa.

Các tác dụng phụ ở người lớn:

Độ an toàn của BOTOX[®] đã được đánh giá trên một nhóm 339 bệnh nhân được điều trị cơ cứng chi trên liên quan với đột quỵ trong những nghiên cứu nhãn mờ, mù đôi. Nhìn chung, đa số các tác dụng phụ ghi nhận được đều ở mức nhẹ đến vừa và có đặc thù là tự giới hạn.

Các tác dụng phụ sau đây liên quan đến việc điều trị đã được ghi nhận ở 1-4% bệnh nhân, được liệt kê theo thứ tự tỷ lệ giảm dần là: bầm máu, đau cánh tay, yếu cơ, tăng trương lực và đau tại chỗ tiêm.

Các tác dụng phụ sau đây liên quan đến việc điều trị đã được ghi nhận dưới 1% bệnh nhân, được liệt kê theo thứ tự tỷ lệ giảm dần là: giảm cảm giác, đau khớp, suy nhược, đau nhức, viêm túi thanh mạc, viêm da, nhức đầu, tăng nhạy cảm ở chỗ tiêm, khó chịu, buồn nôn, dị cảm, hạ huyết áp tư thế, ngứa và phát ban.

Hội chứng cúm và sốt cũng được ghi nhận khoảng 1% bệnh nhân.

Tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát:

Tần suất các phản ứng phụ được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (>1/10); Thường gặp (>1/100, <1/10); Ít gặp (>1/1.000, <1/100); Hiếm gặp (>1/10.000, <1/1.000); Rất hiếm gặp (<1/10.000).

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: Nhức đầu, dị cảm

Rối loạn mạch

Thường gặp: Nóng bừng

Rối loạn tiêu hóa

Ít gặp: Buồn nôn

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Tăng tiết mồ hôi (ra mồ hôi không phải ở nách), da có mùi bất thường, hạch dưới da, rụng tóc

Ít gặp: Ngứa

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết

Ít gặp: Yếu cơ, đau cơ, bệnh khớp và đau ở chi

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm

Thường gặp: Xuất huyết ở chỗ tiêm, quá mẫn tại chỗ tiêm, kích ứng tại chỗ tiêm và đau

Ít gặp: Suy nhược, phù ở chỗ tiêm và đau ở chỗ tiêm

Trong khi điều trị chứng tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát, tăng tiết mồ hôi không phải ở nách đã được báo cáo ở 4,5% bệnh nhân trong vòng 1 tháng sau khi tiêm và cho thấy không có kiểu mẫu nào đối với các vị trí giải phẫu chịu ảnh hưởng. Sự thuyên giảm đã được ghi nhận ở khoảng 30% bệnh nhân trong vòng 4 tháng.

Yếu cánh tay ít gặp (0,7%) cũng đã được báo cáo và nhẹ, thoáng qua, không cần phải điều trị và hồi phục không để lại di chứng. Tác dụng phụ này có thể có liên quan đến việc điều trị, kỹ thuật tiêm, hoặc cả hai. Trong trường hợp yếu cơ ít gặp được báo cáo, có thể xem xét kiểm tra hệ thần kinh. Ngoài ra, nên đánh giá lại kỹ thuật tiêm trước lần tiêm kế tiếp để đảm bảo việc tiêm đúng trong da.

Trong một thử nghiệm nhãn mờ về BOTOX[®] (50 U mỗi nách) ở những bệnh nhân thiếu niên từ 12-17 tuổi (N=144), các tác dụng phụ thường gặp nhất được báo cáo ở > 3% bao gồm viêm

amidan (3,5%), viêm mũi họng (4,9%) và nhiễm trùng đường hô hấp trên (21,5%). Phản ứng phụ được báo cáo ở 2 bệnh nhân bao gồm đau ở chỗ tiêm và tăng tiết mồ hôi. Hồ sơ an toàn của BOTOX[®] để điều trị tăng tiết mồ hôi ở thiếu niên tương tự như quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân người lớn.

Các nếp nhăn vùng gian mày:

Dữ liệu được mô tả trong bảng dưới đây liệt kê các phản ứng phụ được báo cáo ở > 1% đối tượng được điều trị bằng BOTOX[®] (N=405) từ 18-75 tuổi đã được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược để đánh giá việc sử dụng BOTOX[®] trong việc cải thiện bề ngoài của các nếp nhăn vùng gian mày.

Các phản ứng phụ được báo cáo ở > 1% bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX[®] và thường xuyên hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược trong các nghiên cứu lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược

Phản ứng phụ theo nhóm hệ cơ quan	BOTOX [®] (N=405)	Giả dược (N=130)
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm Đau mắt	6 (1,5%)	0 (0%)
Rối loạn hệ thần kinh Liệt mặt	5 (1,2%)	0 (0%)
Rối loạn mắt Sa mí mắt	13 (3,2%)	0 (0%)
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết Yếu cơ	6 (1,5%)	0 (0%)

Đau nửa đầu mạn tính:

Dữ liệu an toàn được tổng hợp từ hai nghiên cứu mù đôi, kiểm soát giả dược gồm 687 bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX[®]. Các phản ứng phụ sau đây đã được báo cáo:

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: Đau đầu, đau nửa đầu, liệt mặt

Rối loạn mắt

Thường gặp: Sa mí mắt

Rối loạn tiêu hóa

Ít gặp: Chứng khó nuốt

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm

Thường gặp: Đau nơi tiêm

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Ngứa, phát ban

Ít gặp: Đau

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: Đau cổ, cứng cơ xương, yếu cơ, đau cơ, đau cơ xương, cơ thắt cơ, căng cơ

Ít gặp: Đau hàm

Đau nửa đầu, kể cả đau nửa đầu dạng xấu đi đã được báo cáo trong 3,8% bệnh nhân dùng BOTOX[®] và 2,6% bệnh nhân dùng giả dược, thường xảy ra trong tháng đầu tiên sau khi điều trị. Các phản ứng này thường không xuất hiện lại ở chu kỳ điều trị tiếp theo, và tổng tỷ lệ giảm khi điều trị lặp lại.

Tỷ lệ ngưng sử dụng do các biến cố bất lợi trong các thử nghiệm giai đoạn 3 này là 3,8% đối với BOTOX[®] so với 1,2% đối với giả dược.

Hoạt động quá mức của cơ thành bàng quang liên quan đến bệnh lý thần kinh:

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng phụ được báo cáo thường gặp nhất trong các nghiên cứu mù đôi trong vòng 12 tuần tiêm để điều trị tăng hoạt cơ thành bàng quang do thần kinh.

Các phản ứng phụ được báo cáo ở > 1% bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX® và thường xuyên hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược trong vòng 12 tuần đầu tiên, trong các thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược

Phản ứng phụ theo nhóm hệ cơ quan	BOTOX® 200 U (N=262)	Giả dược (N=272)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng Nhiễm trùng đường tiết niệu	24,4%	17,3%
Rối loạn thận và tiết niệu Bí tiểu	17,2%	2,9%
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm Mệt mỏi	3,8%	1,1%
Rối loạn tâm thần Mất ngủ	1,5%	0%

Tỷ lệ sau đây với BOTOX® 200 U đã được báo cáo trong chu kỳ điều trị đầy đủ (thời gian trung bình 44 tuần dùng thuốc): nhiễm trùng đường tiết niệu (49,2%), bí tiểu (17,2%), mệt mỏi (6,1%) và mất ngủ (3,1%).

Ở những bệnh nhân bị bệnh do thần kinh này, các phản ứng phụ bổ sung sau đây đã được báo cáo trong chu kỳ điều trị đầy đủ: táo bón (4,2%), yếu cơ (3,8%), té ngã (3,1%), rối loạn dáng đi (2,7%), co thắt cơ (2,3%) và túi thừa bàng quang (1,1%).

Các phản ứng phụ liên quan đến thủ thuật ở nhóm dùng BOTOX® 200 U bao gồm: huyết niệu (3,8%), tiểu khó (2,3%) và loạn phản xạ tự động (1,5%).

Không có thay đổi nào được quan sát thấy trong hồ sơ an toàn tổng thể với liều lặp lại.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ hàng năm của đợt cấp bệnh đa xơ cứng (MS) (ví dụ số lượng các đợt cấp bệnh đa xơ cứng/ bệnh nhân-năm) đã được quan sát (BOTOX® = 0,23, giả dược = 0,20) ở những bệnh nhân bị bệnh đa xơ cứng được đưa vào các nghiên cứu then chốt.

Trong số những bệnh nhân không đặt ống thông tiểu lúc ban đầu trước khi điều trị, việc đặt ống thông tiểu được bắt đầu ở 38,9% bệnh nhân sau khi điều trị với BOTOX® 200 U so với 17,3% bệnh nhân khi dùng giả dược.

Bàng quang tăng hoạt động

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng phụ được báo cáo thường gặp nhất trong các nghiên cứu pha 3 then chốt, mù đôi, đối chứng với giả dược trong vòng 12 tuần tiêm để điều trị chứng bàng quang tăng hoạt động.

Các phản ứng phụ được báo cáo ở $\geq 1\%$ bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX[®] và thường xuyên hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược trong vòng 12 tuần đầu tiên, trong các thử nghiệm lâm sàng pha 3 trên chột mù đôi, đối chứng với giả dược

Phản ứng phụ theo nhóm hệ cơ quan	BOTOX [®] 100 U (N=552)	Giả dược (N=542)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		
Nhiễm trùng đường tiết niệu	99 (17,9%)	30 (5,5%)
Vi khuẩn niệu	24 (4,3%)	11 (2,0%)
Rối loạn thận và tiết niệu		
Tiểu khó	50 (9,1%)	36 (6,6%)
Bí tiểu	31 (5,6%)	2 (0,4%)
Thể tích nước tiểu tồn dư*	17 (3,1%)	1 (0,2%)

* Thể tích nước tiểu tồn dư sau khi đi tiểu (PVR) tăng không đòi hỏi đặt ống thông tiểu

Trong chu kỳ điều trị đầy đủ, các phản ứng phụ sau đây với BOTOX[®] 100 U đã được báo cáo: nhiễm trùng đường tiết niệu (25,5%), tiểu khó (10,9%), vi khuẩn niệu (8,0%), bí tiểu (5,8%), thể tích nước tiểu tồn dư (3,4%) và tiểu dắt (2,0%).

Các phản ứng phụ được xem là liên quan đến thủ thuật theo nhà nghiên cứu báo cáo ở bất cứ lúc nào sau lần tiêm khởi đầu là tiểu khó (5,8%) và huyết niệu (2,2%).

Việc đặt ống thông tiểu được bắt đầu ở 6,5% bệnh nhân sau khi điều trị với BOTOX[®] 100 U so với 0,4% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược.

Không có thay đổi nào được quan sát thấy trong hồ sơ an toàn tổng thể với liều lặp lại.

Nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng phụ được báo cáo thường xuyên nhất trong các nghiên cứu lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược trong vòng 90 ngày sau khi tiêm BOTOX[®] để điều trị nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt đơn độc.

Các phản ứng phụ được báo cáo ở $\geq 1\%$ bệnh nhân được điều trị bằng BOTOX[®] và thường xuyên hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược trong 90 ngày trong các nghiên cứu lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược

Phản ứng phụ theo nhóm hệ cơ quan	BOTOX [®] 24 U (N=526)	Gi=526)m (N=530)
Rối loạn mắt		
Phù mi mắt	5 (1,0%)	0 (0,0%)

Không có phản ứng phụ của thuốc được báo cáo khi điều trị đồng thời nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt và nếp nhăn vùng gian mày với liều 44 U.

Kinh nghiệm sau khi tiếp thị thuốc vào thị trường : Danh sách sau đây bao gồm các phản ứng phụ của thuốc hoặc các phản ứng phụ khác có ý nghĩa về y học đã được báo cáo kể từ khi thuốc được bán trên thị trường, không kể chỉ định, và có thể được thêm vào những phản ứng đã trích dẫn trong các phần Cảnh báo và Thận trọng, và Phản ứng phụ: mất phân bố thân kinh/teo cơ, ức chế hô hấp và/hoặc suy hô hấp, khó thở, viêm phổi hít, loạn vận ngôn, khó phát âm, khô miệng, lác mắt, bệnh thần kinh ngoại biên, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, sốt, chán ăn, nhìn mờ, rối loạn thị giác, giảm thính lực, ù tai, chóng mặt, liệt mặt, liệt nhẹ mặt, bệnh đấm rối thần kinh cánh

89

tay, bệnh rết thần kinh, ngứa, giảm cảm giác, khó chịu, đau cơ, nhược cơ nặng, dị cảm, ban, ban đỏ đa dạng, ngứa, viêm da dạng vảy nến, tăng tiết mồ hôi và rụng tóc, kể cả rụng lông mi, lông mày. Chứng hờ mi được báo cáo sau khi tiêm BOTOX® vào nếp nhăn vùng gian mày hay nếp nhăn vết chân chim ở đuôi mắt.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Quá liều BOTOX® là một thuật ngữ tương đối và phụ thuộc vào liều lượng, vị trí tiêm và đặc tính của mô bên dưới.

Các triệu chứng lâm sàng và thực thể của quá liều có thể sẽ không rõ ràng ngay lập tức sau khi tiêm. Các liều quá mức có thể gây liệt thần kinh cơ tại chỗ hoặc xa, toàn thân và rộng. Nếu vô ý tiêm phải hoặc nuốt phải thuốc hoặc nghi ngờ quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi y khoa trong vài tuần về các tiến triển của yếu cơ toàn thân, có thể tại chỗ hoặc xa vị trí tiêm, có thể bao gồm sa mi mắt, song thị, nuốt khó, loạn vận ngôn, yếu toàn thân hoặc suy hô hấp. Những bệnh nhân này cần được xem xét để đánh giá về y khoa thêm và tiến hành điều trị y khoa thích hợp ngay lập tức, có thể bao gồm nhập viện.

Khó nuốt có thể do mất bảo vệ đường thở và viêm phổi hít. Nếu hệ cơ của vùng miệng hầu - họng và thực quản bị ảnh hưởng, hít sặc có thể xảy ra, có thể dẫn đến phát sinh viêm phổi hít. Nếu các cơ hô hấp trở nên bị liệt hoặc suy yếu hoàn toàn, có thể cần phải đặt nội khí quản và hô hấp hỗ trợ cho đến khi sự phục hồi xảy ra. Điều trị hỗ trợ có thể bao gồm sự cần thiết phải mở thông khí quản và/hoặc thở máy (thông khí cơ học) kéo dài, ngoài việc điều trị hỗ trợ khác nói chung.

BẢO QUẢN

Cần bảo quản những lọ chưa mở trong tủ lạnh (2°-8°C). Sau khi pha, có thể bảo quản BOTOX® trong tủ lạnh (2°-8°C) trong vòng 24 giờ trước khi dùng.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên nhãn lọ. Để thuốc xa tầm tay của trẻ em.

Tất cả các lọ, bao gồm cả lọ đã hết hạn, hoặc các dụng cụ đã sử dụng tiếp xúc trực tiếp với thuốc nên được hủy bỏ như chất thải y tế. Trong trường hợp muốn khử hoạt tính của độc tố (ví dụ lượng tràn ra), khuyến cáo sử dụng dung dịch hypochlorite loãng (0,5% hoặc 1%) trong 5 phút trước khi hủy bỏ như chất thải y tế.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

BOTOX® được cung cấp trong lọ thủy tinh trong, có chứa bột sấy khô chân không vô khuẩn, với một nút cao su, vòng kín bằng nhôm chống giả mạo và nắp trong suốt.

Hộp 1 lọ 100 đơn vị Allergan.

Sản xuất bởi:

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road, Westport, County Mayo, Ireland

© 2015 Allergan. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan.

Các nhãn hiệu ® thuộc sở hữu của Allergan, Inc.

Ngày sửa đổi: Tháng 9 năm 2015.