

Beslutsdatum 2015-11-12

Tilläggs-skyddsansökan nr 1390037-8
Grundpatent nr 09175439.0

BERGENSTRÄHLE & PARTNERS AB

BOX 17704
118 93 STOCKHOLM SE

Sökande: The Regents of the University of Colorado, a
body corporate, 1800 Grant Street, 8th Floor,
Denver, CO 80203 US.

Beslut

Patent- och registreringsverket (PRV) avslår er ansökan om tilläggs-skydd för läkemedel enligt artikel 10.2 förordningen (EG) nr 469/2009.

Se nästa sida

Hur man överklagar PRV:s beslut

Detta beslut kan överklagas till Patentbesvärsrätten. Om ni vill överklaga beslutet ska ni göra det skriftligen. Tala om i brevet vilket beslut ni överklagar och vilken ändring i beslutet ni vill ha. Överklagandet ska ha kommit in till PRV inom två månader från beslutsdagen, annars kan överklagandet inte prövas. PRV skickar överklagandet vidare till Patentbesvärsrätten för prövning, om PRV inte ändrar beslutet på det sätt ni har begärt. Överklagandet ges in till:

Patentbesvärsrätten
Patent- och registreringsverket
Box 5055
102 42 Stockholm

Beslutsdatum 2015-11-12 (ans. nr 1390037-8)

Skäl till beslutet**Ansökan**

Föreliggande ansökan om tilläggskydd för läkemedel avser produkten ”botulinumtoxin typ A”.

Produkten skyddas av grundpatentet 09175439.0 (EP 2 145 629). Patentet innehåller två patentkrav. Patentkrav 1 och 2 avser botulinumtoxin för användning vid behandling av träningsinkontinens.

I ansökningshandlingen har, som första godkännande för försäljning av produkten som läkemedel i Sverige, åberopats godkännandet den 21 februari 2013 med nummer 2122:2012/26008, och som första godkännande för försäljning av produkten som läkemedel i EES-området, marknadsgodkännandet från Finland den 16 januari 2013 med nr 263103-5/2012. Godkännandena avser läkemedlet Botox som innehåller den aktiva ingrediensen botulinumtoxin typ A.

Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggskydd för läkemedel (tilläggskyddsförordningen)

Artikel 3 i förordning (EG) nr 469/2009 anger de villkor som måste uppfyllas för att tilläggskydd ska kunna meddelas. Tilläggskydd meddelas därför endast om, i den medlemsstat där ansökan görs och vid den tidpunkt då denna görs, följande villkor är uppfyllda:

- a. Produkten skyddas av ett gällande grundpatent.
- b. Ett giltigt godkännande att saluföra produkten som läkemedel har lämnats i enlighet med direktiv 2001/83/EG respektive direktiv 2001/82/EG.
- c. Tilläggskydd inte redan tidigare har meddelats för läkemedlet.
- d. Det godkännande som avses under led b är första godkännandet att saluföra produkten som läkemedel.

Det åberopade marknadsgodkännandet

Det av sökanden åberopade marknadsgodkännandet (2122:2012/26008) är indicerat för behandling av bl.a. dysfunktion i urinblåsan, närmare bestämt för:

- idiopatisk överaktiv urinblåsa med symptom på urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar hos vuxna patienter med otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot antikolinergiskt läkemedel,
- urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor på grund av stabil ryggmärgsskada eller multipel skleros.

Tidigare marknadsgodkännande

PRV har noterat att Botox godkändes i Sverige med indikationen ”urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor till följd av neurogen blåsa på grund av stabil subcervikal ryggmärgsskada eller multipel skleros” redan 2011-10-21 (se bilaga 1).

Neurimdomen (C-130/11)

EU-domstolens dom i Neurimmålet påverkar i vissa fall vilket godkännande för försäljning (marknadsgodkännande) som ska ses som det första enligt tilläggskyddsförordningens artikel 3d. I Neurimmålet avsåg det tidigare godkännandet för försäljning (Regulin) användning av den aktiva ingrediensen melatonin för att reglera fårs reproduktionsverksamhet, medan det senare

Beslutsdatum 2015-11-12 (ans. nr 1390037-8)

godkännandet för försäljning (Circadin) avsåg användning av samma aktiva ingrediens för behandling av sömnsvårigheter.

I punkterna 25-27 i domen drar domstolen slutsatsen:

25. ”Om ett patent skyddar en ny terapeutisk användning av en aktiv känd ingrediens vilken redan saluförts i form av ett läkemedel, för människor eller djur, och läkemedlet har en annan terapeutisk indikation oavsett om denna är patentskyddad eller inte, kan utsläppande på marknaden av ett nytt läkemedel som kommersiellt använder den nya terapeutiska användningen av samma aktiva ingrediens – såsom denna skyddas av det nya patentet – medföra att innehavaren beviljas tilläggsskydd. Omfattningen av detta skydd kan under alla förhållanden inte täcka den aktiva ingrediensen i sig utan endast den nya användningen av denna produkt.”

26. ”I en sådan situation är det endast godkännandet för försäljning av den första produkten – vilken godkänts för en terapeutisk användning som motsvarar den som skyddas av det patent som åberopats till stöd för ansökan om tilläggsskydd – som kan betraktas som ett första godkännande för försäljning av denna ”produkt”, i egenskap av läkemedel som utnyttjar denna nya användning i den mening som avses i artikel 3 d i förordningen om tilläggsskydd.”

27. ”Mot bakgrund av vad som anförts ovan ska den första och den tredje frågan besvaras enligt följande. Artiklarna 3 och 4 i förordningen om tilläggsskydd ska tolkas så, att i ett fall likt det som är aktuellt i det nationella målet utgör enbart det förhållandet att det föreligger ett tidigare godkännande för försäljning som beviljats för ett veterinärläkemedel inte hinder för att tilläggsskydd beviljas för en annan användning av samma produkt för vilken det meddelats godkännande för försäljning. Detta gäller under förutsättning att användningen skyddas av det grundpatent som åberopats till stöd för ansökan om tilläggsskydd.”

Sökandens argumentation i sammanfattning

Sökanden anför att idiopatisk överaktiv blåsa med symptom som urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar hos vuxna patienter med otillräckligt svar på, eller intoleranta mot antikolinergisk medicinering (IOAB) är den första tillämpningen som helt faller under grundpatentets skyddsomfång. Alla patienter som lider av IOAB uppvisar symptom på trängningar till skillnad från patienter som lider av urininkontinens orsakad av neurogen detrusor-överaktivitet till följd av subcervikal ryggmärgsskada eller multipel skleros (NDO). Patienter med ryggmärgsskador har ingen känsel i bäckenområdet och kan därför inte känna trängningar. NDO-patienter som lider av multipel skleros (MS) kan dock fortfarande känna trängningar, beroende på graden av multipel skleros. Därmed kan det inte uteslutas att behandling av en grupp MS-patienter med NDO faller under grundpatentets skyddsomfång.

Sökanden hänvisar till att experter på området anser att idiopatisk överaktiv blåsa (IOAB) och neurogen detrusor-överaktivitet (NDO) är olika sjukdomar samt att inkontinens som orsakas av NDO som en följd av ryggmärgsskada eller MS inte kan likställas med trängningsinkontinens. Som stöd för detta hänvisar sökanden till EUA Guidelines on Urinary Incontinence, 2015 och EUA Guidelines on Neuro-Urology, 2015. Därmed kan inte det svenska marknadsgodkännandet som avser behandling av inkontinens som beror på NDO orsakad av stabil subcervikal ryggmärgsskada eller multipel skleros anses vara det första marknadsgodkännandet som täcks av kraven i grundpatentet eftersom dessa är begränsade till trängningsinkontinens.

Beslutsdatum 2015-11-12 (ans. nr 1390037-8)

Sökanden menar att marknadsgodkännandet avseende IOAB inkontinens är det första som helt motsvaras av kraven i grundpatentet, d.v.s. som avser den användning som täcks av grundpatentet.

PRV:s bedömning

Även om det finns olika sätt att dela in olika typer av urininkontinens anser PRV att i den mån NDO-patienter som lider av MS kan känna trängningar faller denna indikation inom grundpatentets skyddsomfång. Att orsaken till trängningsinkontinens kan vara neurologisk sjukdom eller skada på nerverna till urinblåsan får även stöd av Vårdhandboken "Urininkontinens hos vuxna"

(<http://www.vardhandboken.se/texter/urininkontinens/urininkontinens-hos-vuxna>), se bilaga 2, där det framgår att skada eller sjukdom i ryggmärgen (trauma eller multipel skleros) kan medföra trängningsinkontinens.

Den återstående frågan är då om Neurimdomen är tillämplig i det fall det tidigare marknadsgodkännandet är godkänt för en användning som inte helt, men till viss del, motsvarar den som skyddas av grundpatentet.

I Neurimmålet avsåg marknadsgodkännandena för Regulin respektive Circadin två vitt skilda användningar (reglera färs reproduktionsverksamhet resp. sömnsvårigheter). Huruvida användningen i marknadsgodkännandet för Regulin föll inom grundpatentets skyddsomfång diskuteras inte i domen.

PRV gör bedömningen att det inte är klargjort att Neurimdomen kan tolkas så att den är tillämplig utöver de omständigheter som presenteras i domen. Därmed anser PRV att Neurimdomen inte är tillämplig i ett fall som det här aktuella, d.v.s. då det tidigare daterade marknadsgodkännandet för Botox var godkänt för försäljning för en användning (NDO) som innefattar en användning (trängningsinkontinens) som skyddas av grundpatentet.


Slutsats

Det återopade marknadsgodkännandet för Botox daterat den 21 februari 2013 är således inte det första godkännandet att saluföra produkten som läkemedel i Sverige. Ansökan uppfyller därför inte villkoret i artikel 3d i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggskydd för läkemedel, varför ansökan avslås.

Beslutande


Carolina Palmcrantz

Föredragande


Terese Sandström

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

BOTOX
100 Allergan-enheter
Pulver till injektionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Botulinumtoxin * typ A, 100 Allergan-enheter/flaska.

* från *Clostridium botulinum*

Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.
Vitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Botox är indicerat för behandling av:

Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier.

Cervikal dystoni (spastisk torticollis).

Fokal spasticitet

- i samband med dynamisk spetsfot orsakad av spasticitet, hos ambulanta patienter (över 2 års ålder) med juvenil cerebral pares.
- i handled och hand hos vuxna patienter efter stroke.

Ständiga besvär av svår primär hyperhidros i axillerna, som försvårar dagliga aktiviteter, och som är resistent mot lokalbehandling.

Urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor på grund av stabil ryggmärgsskada eller multipel skleros.

4.2 Dosering och administreringsätt

Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter. Doser som rekommenderas i Allergan-enheter skiljer sig från andra botulinumtoxinberedningar.

Följande information är mycket viktig:

Om olika flaskstorlekar av Botox används som del av en injektionsbehandling måste försiktighet iakttas så att korrekt mängd spädningsvätska används för att lösa ett specifikt antal enheter per 0,1 ml. Mängden spädningsvätska varierar mellan Botox 50 Allergan-enheter och Botox 100 Allergan-enheter. Varje spruta ska märkas i enlighet med detta.

Botox får enbart lösas i steril natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %). Lämplig mängd spädningsvätska (se nedan) ska dras upp i en injektionsspruta.

Spädningsinstruktioner för injektionsflaskor på 100 enheter för behandling av urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor:

- Bered två injektionsflaskor på 100 enheter Botox med 6 ml av 0,9 % saltlösning utan konserveringsmedel i var och en av injektionsflaskorna och blanda försiktigt.
- Dra upp 4 ml från varje injektionsflaska i var och en av två 10 ml-sprutor.
- Dra upp resterande 2 ml från varje injektionsflaska i en tredje 10 ml-spruta.
- Slutför beredningen genom att tillsätta 6 ml av 0,9 % saltlösning utan konserveringsmedel i var och en av 10 ml-sprutorna och blanda försiktigt.

De tre 10 ml-sprutorna innehåller nu totalt 200 enheter beredning av Botox. Använd sprutan omedelbart efter beredning. Kassera eventuell oanvänd saltlösning.

Spädningstabell för Botox 50 och 100 Allergan-enheters injektionsflaskor för alla andra indikationer:

	Injektionsflaska med 50 enheter	Injektionsflaska med 100 enheter
Resultande dos (enheter/ 0,1 ml)	Mängd tillsatt spädningsvätska (0,9 % NaCl) till en injektionsflaska med 50 enheter	Mängd tillsatt spädningsvätska (0,9 % NaCl) till en injektionsflaska med 100 enheter
20 enheter	0,25 ml	0,5 ml
10 enheter	0,5 ml	1 ml
5 enheter	1 ml	2 ml
2,5 enheter	2 ml	4 ml
1,25 enheter	4 ml	8 ml

Denna produkt är enbart avsedd för engångsbruk och all oanvänd lösning ska kasseras.

För anvisningar om användning, hantering och destruktion av flaskor hänvisas till avsnitt 6.6.

Adekvata studier på dosering för äldre har inte genomförts. Lägsta effektiva dos rekommenderas tillsammans med det längsta kliniskt lämpliga doseringsintervallet. Äldre patienter med en komplicerad sjukdomsbild och samtidig medicinsk behandling skall behandlas med försiktighet.

Botox säkerhet och effekt vid behandling av blefarospasm, hemifacial spasm eller cervikal dystoni hos barn (under 12 år) har inte visats.

Säkerhet och effekt vid Botox-behandling av primär hyperhidros i axillerna har inte studerats hos barn under 12 år. Säkerhet och effekt av Botox hos barn mellan 12 och 17 år vid behandling av allvarlig hyperhidros i axillerna har ej kunnat fastställas. Tillgängliga data står nämnda i avsnitt 4.8 och 5.1 men någon dosrekommendation kan inte ges (se avsnitt 4.8 och 5.1).

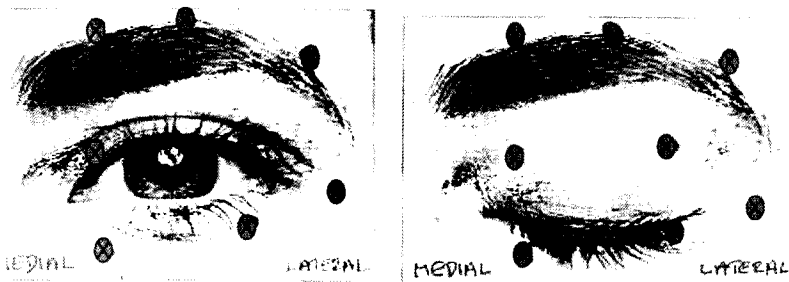
Säkerhet och effekt vid Botox-behandling för urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor hos barn (under 18 år) har inte fastställts.

Botox skall endast ges av läkare med speciell kompetens och med kunskap om behandlingen samt om användningen av den nödvändiga utrustningen.

Allmänt giltiga, optimala dosnivåer och antal injektionsställen per muskel har inte fastställts för alla indikationer. I dessa fall ska individuella behandlingsrutiner därför läggas upp av läkaren. Optimala dosnivåer skall bestämmas med hjälp av titrering men den rekommenderade maximala dosen ska inte överskridas.

Blefarospasm/hemifacial spasm

Utspädd Botox injiceras med en steril 27-30 gauge (0,40-0,30 mm) nål. Elektromyografisk vägledning är inte nödvändig. Den initialt rekommenderade dosen är 1,25-2,5 enheter injicerat i mediala och laterala orbikularis okuli i det övre ögonlocket och i laterala orbikularis okuli i det nedre ögonlocket. Ytterligare områden runt ögonbrynen, i laterala orbikularis samt i övre ansiktshalvan kan också injiceras om muskelspasmer här påverkar synen. Genom att undvika injektioner nära levator palpebraesuperior minskas risken för ptos. Genom att undvika mediala injektioner i nedre ögonlocket, och därmed reducera diffusion in i musculus obliquus inferior, minskas risken för dubbelseende. Följande diagram indikerar lämpliga injektionspunkter:



I allmänhet uppträder den initiala effekten av injektionerna inom tre dagar, och är maximal en till två veckor efter behandling. Effekten av varje behandling varar cirka tre månader, varefter proceduren kan upprepas efter behov. Vid upprepade behandlingstillfällen kan dosen ökas upp till det dubbla, om svaret på den första behandlingen anses otillräckligt. Injektion av mer än 5,0 enheter per injektionsställe tycks dock endast ge marginellt förbättrad effekt. Initialdosen bör inte överstiga 25 enheter per öga. Normalt erhålls ingen ytterligare förbättring om man behandlar oftare än var tredje månad.

Vid behandling av blefarospasm skall den totala dosen inte överstiga 100 enheter var 12:e vecka.

Patienter med hemifacial spasm eller rubbningar i facialisnervens funktion skall behandlas som vid unilateral blefarospasm. Andra samtidigt påverkade ansiktsmuskler injiceras efter behov.

Cervikal dystoni

Utspädd Botox injiceras med en nål av lämplig storlek (vanligtvis 25-30 gauge / 0,50-0,30 mm).

Behandling av cervikal dystoni har i kliniska studier vanligtvis inkluderat injektioner av Botox i sternocleidomastoideus, levator scapulae, scalener, splenius capitis, semispinalis, longissimus och/eller trapezius. Listan är inte fullständig eftersom alla de muskler som svarar för kontrollen av huvudets ställning kan vara involverade och därför kräva behandling. Mängden muskelmassa och graden av hypertrofi eller atrofi är faktorer som måste tas med i beräkningen när man väljer lämplig dos. Muskelaktivitetsmönstret kan förändras spontant vid cervikal dystoni utan att den kliniska bilden av dystonin ändras.

Om det är svårt att identifiera de individuella musklerna, skall injektionerna ges med vägledning av elektromyografi. I initiala kontrollerade kliniska studier gjorda för att fastställa säkerhet och effekt vid behandling av cervikal dystoni, varierade doserna för Botox-injektionslösning från 140 till 280 enheter. I senare studier har doserna varierat från 95 till 360 enheter (med i medeltal ungefär 240 enheter). Som vid all läkemedelsbehandling skall den behandlingen till en obehandlad patient inledas med lägsta effektiva dos. Högst 50 enheter skall ges på varje injektionsställe. Högst 100 enheter skall ges i sternocleidomastoideus. För att minska risken för dysfagi, skall sternocleidomastoideus inte injiceras bilateralt. Inte mer än 200 enheter totalt bör injiceras vid första behandlingstillfället. Justeringar kan sedan göras vid senare behandlingstillfällen beroende på det initiala svaret. En total dos på 300 enheter per behandlingstillfälle skall inte överskridas. Det optimala antalet injektionsställen är beroende av muskelns storlek.

Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom de första två veckorna efter injektion. Maximal klinisk förbättring ses i allmänhet cirka sex veckor efter injektion. Kortare behandlingsintervall än 10 veckor rekommenderas inte. Durationen av den gynnsamma effekt som rapporterats i kliniska prövningar visade avsevärd variation (från 2 till 33 veckor) med en typisk duration på ungefär 12 veckor.

Juvenil cerebral pares

Utspädd Botox injiceras med en steril nål, 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm. Lösningen injiceras som delad dos genom singelinjektioner i mediala respektive laterala delen av den drabbade gastrocnemiusmuskeln. Vid hemiplegi är den rekommenderade initiala totaldosen 4 enheter /kg kroppsvikt i den drabbade extremiteten. Vid diplegi är den rekommenderade initiala totaldosen 6 enheter /kg kroppsvikt uppdelat mellan de drabbade extremiteterna. Den totala dosen bör inte överstiga 200 enheter.

Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom de första två veckorna efter injektion. Ytterligare doser skall ges när den kliniska effekten av en föregående injektion avklingar, men inte oftare än var tredje månad. Det kan vara möjligt att anpassa doseringsregimen så att behandlingarna kan ges med åtminstone sex månaders mellanrum.

Fokal spasticitet i övre extremiteten i samband med stroke

Utspädd Botox injiceras med en steril 25, 27 eller 30 gauge nål vid ytliga muskler och med en längre nål vid djupare liggande muskulatur. Elektromyografisk vägledning eller nervstimuleringsstekniker kan användas för att lokalisera de berörda musklerna. Injektion på flera ställen kan göra att Botox får en bättre kontakt med muskelns innervationsområden och är särskilt användbart för större muskler.

Exakt dosering och antal injektionsställen anpassas till individen med hänsyn till de berörda musklernas storlek, antal och lokalisation, spasticitetens svårighetsgrad, förekomst av lokal muskelsvaghet och patientens svar på tidigare behandling.

I kontrollerade kliniska studier tillfördes följande doser:

<i>Muskel</i>	<i>Total dosering; antal injektionsställen</i>
Flexor digitorum profundus	15 - 50 enheter; 1-2 ställen
Flexor digitorum sublimis	15 - 50 enheter; 1-2 ställen
Flexor carpi radialis	15 - 60 enheter; 1-2 ställen
Flexor carpi ulnaris	10 - 50 enheter; 1-2 ställen
Adductor pollicis	20 enheter; 1-2 ställen
Flexor pollicis longus	20 enheter; 1-2 ställen

I kontrollerade och öppna icke-kontrollerade kliniska studier har doser mellan 200 och 240 enheter uppdelade på utvalda muskler använts vid en given behandlingskur.

I kontrollerade kliniska prövningar följdes patienterna i 12 veckor efter en enstaka behandling. Förbättring av muskeltonus inträffade inom två veckor och maximal effekt sågs i allmänhet inom fyra till sex veckor. I en öppen, icke-kontrollerad fortsättningsstudie injicerades de flesta patienter igen efter ett intervall på 12 till 16 veckor, när effekten på muskeltonus hade avtagit. Dessa patienter erhöll upp till fyra injektioner med en maximal kumulativ dos på 960 enheter under 54 veckor. Om det bedöms lämpligt av den behandlande läkaren, kan ytterligare doser tillföras när effekten av en tidigare injektion har minskat. Förnyad injektion bör inte göras före 12 veckor. Muskelspasticitetens svårighetsgrad och mönster vid tiden för förnyad injektion kan göra att Botox-dosen och de muskler som skall injiceras behöver ändras. Lägsta effektiva dos skall användas.

Primär hyperhidros i axillerna

Utspädd Botox (100 enheter /4 ml) injiceras med en 30 gauge nål.

50 enheter Botox injiceras intradermalt på flera jämnt fördelade ställen ca 1-2 cm från varandra inom det hyperhidrotiska området i varje axill. Det hyperhidrotiska området kan fastställas med hjälp av vanlig färgningsteknik, t.ex. Minor's jod-stärkelseprov. Andra doser än 50 enheter per axill har inte studerats och kan därför inte rekommenderas.

Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom den första veckan efter injektion. Ytterligare doser av Botox kan ges när den kliniska effekten av en tidigare injektion har avtagit och den behandlande läkaren bedömer det som nödvändigt. Injektioner skall inte upprepas med kortare intervall än 16 veckor (se avsnitt 5.1).

Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor

Patienter bör inte ha urinvägsinfektion under behandlingen.

Antibiotika bör ges som profylax 1-3 dagar före behandlingen, på behandlingsdagen och 1-3 dagar efter behandlingen.

Patienterna rekommenderas att avsluta behandlingen med trombocyttaggregationshämmande medel minst tre dagar före injektionsdagen. Patienter som behandlas med antikoagulantia behöver hanteras adekvat för att minska blödningsrisken.

Antingen kan en intravesikal instillering av utspätt bedövningsmedel (med eller utan sedering) eller narkos användas före injektionen, enligt lokala rutiner. Om instillering med lokalbedövningsmedel utförs ska blåsan tömmas och sköljas med steril saltlösning före nästa steg i injektionsproceduren.

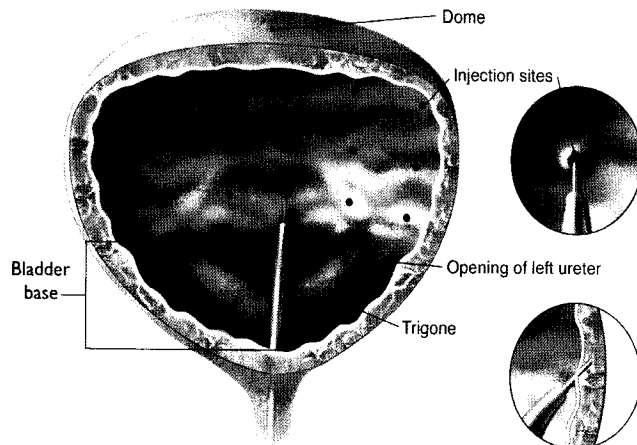
Den rekommenderade dosen är 200 enheter Botox som 1 ml (~6,7 enheter) injektioner på 30 olika ställen i detrusorn.

Utspädd Botox (200 enheter/30 ml) injiceras i detrusormuskeln med böjligt eller oböjligt cystoskop, med undvikande av trigonum. Blåsan bör instilleras med tillräckligt med saltlösning för att uppnå adekvat visualisering för injektionerna, men undvik att spämma ut blåsan för mycket.

Injektionsnålen ska (i förväg) fyllas med ungefär 1 ml innan injektionerna påbörjas (beroende på nålens längd) för att få bort eventuell luft.

Nålen bör föras in ungefär 2 mm i detrusorn och 30 injektioner om 1 ml vardera (30 ml totalvolym) ska placeras med ca 1 cm mellanrum (se diagram). Vid den slutliga injektionen ska ca 1 ml vanlig steril saltlösning injiceras för att ge full dos. När injektionerna är givna ska saltlösningen som använts för visualisering av blåsväggen tappas ut. Patienten bör övervakas under minst 30 minuter efter injektionerna.

Klinisk förbättring uppträder i allmänhet inom de första två veckorna. När den kliniska effekten av tidigare injektioner har avtagit (medianvarighet i fas 3 vid kliniska studier var 256-295 dagar för Botox 200 enheter) bör nya injektioner övervägas, dock tidigast 3 månader efter föregående blåsinjektion.



Samtliga indikationer

Om behandlingen misslyckas vid det första behandlingstillfället, det vill säga om signifikant klinisk förbättring uteblir en månad efter injektion jämfört med utgångsläget, skall följande åtgärder vidtagas:

- Klinisk verifiering, som kan inkludera EMG-undersökning vid specialklinik, av toxinets aktivitet på den injicerade muskeln(lerna);
- Analys av orsaken till misslyckandet, till exempel felaktigt val av muskler för injektionen, otillräcklig dos, dålig injektionsteknik, kontrakturer, alltför svaga antagonistmuskler, utveckling av toxinneutraliserande antikroppar;
- Förnyad bedömning av lämpligheten att behandla med botulinum toxin typ A;
- Om inga oönskade effekter uppträder efter det första behandlingstillfället, genomför en andra behandlingsomgång enligt följande: a) justera dosen, med hänsyn tagen till analysresultatet från den tidigare misslyckade behandlingen; b) använd EMG; och c) behåll ett intervall på tre månader mellan de två behandlingstillfällena.

Vid utebliven eller avtagande effekt efter upprepade injektioner skall alternativa behandlingsmetoder tillämpas.

4.3 Kontraindikationer

Botox är kontraindicerat:

- hos individer med känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller något hjälpämne,
- vid infektion vid det planerade injektionsstället.

Botox-behandling för urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor är även kontraindicerat:

- hos patienter som har urinvägsinfektion vid tidpunkten för behandling;
- hos patienter som vid tidpunkten för behandling har akut urinretention, som inte rutinmässigt kateteriseras;
- hos patienter som inte vill och/eller kan initiera kateterisering efter behandling vid behov.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Den aktuella anatomin och varje ändring av anatomin genom tidigare kirurgiska ingrepp måste vara kända före administrering av Botox och injektioner i ömtåliga anatomiska strukturer skall undvikas. Rekommenderade doser och administreringsfrekvenser för Botox skall inte överskridas.

Det har förekommit sällsynta rapporter om allvarliga och/eller akuta överkänslighetsreaktioner med anafylaxi, serumsjukdom, urtikaria, mjukdelsödem och dyspné. Vissa av dessa reaktioner har rapporterats efter användning av enbart Botox eller i kombination med andra produkter associerade med liknande reaktioner. Om sådana reaktioner uppträder skall inga ytterligare injektioner av Botox ges och lämplig medicinsk behandling, såsom adrenalin, påbörjas omedelbart. Ett fall av anafylaxi har rapporterats då en patient avled efter att ha fått en injektion av Botox som felaktigt späts med 5 ml 1% lidokain (se avsnitt 4.8c för ytterligare information).

Biverkningar relaterade till spridning av toxin från injektionsstället har rapporterats (se avsnitt 4.8), ibland resulterande i dödsfall, vilka i vissa fall varit associerade med dysfagi, pneumoni och/eller signifikant kraftlöshet.

Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan uppleva överdriven muskelsvaghet. Patienter med underliggande neurologiska sjukdomar, inklusive sväljningssvårigheter, löper ökad risk för dessa biverkningar. Användning av botulinumtoxinprodukten till dessa patienter skall ske under övervakning av en specialist och endast då nyttan av behandlingen överväger riskerna. Patienter med en sjukdomshistoria av dysfagi och aspiration skall behandlas med extrem försiktighet.

Patienter eller vårdgivare skall rådas att omedelbart söka läkarvård om sväljnings-, tal- eller andningssvårigheter uppträder.

Dysfagi har även rapporterats efter injektion i andra ställen än i cervikala muskulaturen (se avsnitt 4.4 'Cervikal Dystoni').

Kliniska fluktuationer vid upprepad användning av Botox kan (som med alla botulinum toxiner) bero på olika tillredningssätt, injektionsintervall, vilka muskler som injicerats eller något varierande potensvärden till följd av den biologiska testmetod som använts.

Bildandet av neutraliserande antikroppar mot botulinumtoxin typ A kan reducera effekten av behandlingen med Botox genom inaktivering av toxinets biologiska aktivitet. Resultat från vissa studier tyder på att mer frekventa injektioner eller högre doser med Botox kan leda till större incidens av antikroppsbildning. I lämpliga fall kan risken för antikroppsbildning minimeras genom att ge injektioner med den lägsta effektiva dosen och det längsta kliniskt indicerade doseringsintervallet.

Liksom för varje behandling som medför att tidigare stillasittande patienter åter blir aktiva, skall patienten rådas att återuppta aktiviteter successivt.

Försiktighet bör iakttagas om Botox används på ett injektionsställe med pågående inflammation eller när uttalad svaghet eller atrofi föreligger i den utvalda muskeln. Försiktighet skall även iakttagas när Botox används vid behandling av patienter med perifera neuropatiska sjukdomar (t ex amyotrofisk lateralskleros eller motorisk neuropati).

Botox bör endast ges med extrem försiktighet och under noggrann övervakning till patienter med subkliniska eller kliniska tecken på nedsatt neuromuskulär transmission t.ex. myasthenia gravis eller Eaton Lamberts syndrom. Dessa patienter kan vara extra känsliga mot medel såsom Botox vilket kan resultera i ökad muskelsvaghet. Patienter med neuromuskulära sjukdomar kan löpa större risk för kliniskt signifikanta systemiska effekter inkluderande allvarlig dysfagi och respiratoriska problem från normaldoser Botox

Som vid alla injektioner kan procedurrelaterade skador uppstå. En injektion kan resultera i lokal infektion, smärta, inflammation, parestesi, hypoestesi, ömhet, svullnad, erytem och/eller blödning/blåmärken. Nårelaterad smärta och/eller oro kan resultera i vasovagal respons, t.ex. synkope, hypotension etc. Försiktighet skall iaktas när injektion sker nära känsliga anatomiska strukturer.

Blefarospasm

Reducerad blinkning efter injektion av Botox i orbikularismuskeln kan leda till att hornhinnan exponeras, kvarstående epitelskada och sår på hornhinnan, särskilt hos patienter med nervsjukdom VII. Noggrant test av känslan i hornhinnan på tidigare opererade ögon bör utföras, injektion i området vid nedre ögonlocket bör undvikas för att undvika ektropion och varje epiteldefekt skall behandlas omsorgsfullt. Detta kan kräva skyddande droppar, salva, förbandslinser eller tillslutning av ögat med lapp eller andra anordningar.

Ekkymos uppträder lätt i den mjuka ögonlocksvävningen. Detta kan minimeras genom ett lätt tryck på injektionsstället omedelbart efter injektion.

På grund av den antikolinerga effekten av botulinum toxin skall försiktighet iakttagas vid behandling av patienter som riskerar att utveckla glaukom med trång kammarvinkel, inklusive patienter med anatomiskt trånga kammarvinklar.

Cervikal dystoni

Patienter med cervikal dystoni skall informeras om risken att drabbas av dysfagi som oftast är lindrig även om svåra fall förekommer. Dysfagin kan kvarstå i två till tre veckor efter injektion, men har rapporterats kunna hålla i sig ända upp till fem månader. Som en följd av dysfagin finns risk för aspiration, dyspné och emellanåt behov av sondmatning. Sällsynta fall av dysfagi åtföljt av aspirations-pneumoni och död har rapporterats.

Begränsning av dosen som injiceras i sternocleidomastoideus till under 100 enheter kan minska uppkomsten av dysfagi. Patienter med liten halsmuskelmassa, eller patienter som erhåller bilaterala injektioner i sternocleidomastoideus, har större risk att utveckla dysfagi. Dysfagi anses bero på spridning av toxinet till esofagusmuskulaturen. Injektion i levator scapulae kan vara associerat med en ökad risk för övre luftvägsinfektion och dysfagi.

Dysfagi kan bidra till minskat mat- och vätskeintag vilket kan resultera i viktminskning och dehydrering. Patienter med subklinisk dysfagi kan löpa ökad risk för en mer allvarlig dysfagi efter injektion med Botox.

Fokal spasticitet i samband med juvenil cerebral pares och spasticitet i hand och handled hos vuxna patienter efter stroke

Botox är en behandling av fokal spasticitet som bara har studerats i kombination med vanliga standardbehandlingar och är inte avsett som ersättning för dessa behandlingssätt. Botox är

troligen inte effektivt när det gäller att förbättra rörelseförmågan i en led som är fixerad på grund av kontrakturer.

Mycket sällsynta rapporter efter marknadsföringen om möjlig spridning av toxinet långt från injektionsstället har förekommit hos pediatrika patienter med flera sjukdomstillstånd, särskilt med cerebral pares. I allmänhet har i dessa fall dosen överstigit den rekommenderade (se avsnitt 4.2).

Sällsynta spontanrapporter om dödsfall har förekommit efter behandling med botulinumtoxin, i vissa fall i samband med aspirationspneumoni hos barn med svår cerebral pares. Försiktighet ska iaktas när barn med betydande neurologisk svaghet, dysfagi eller som nyligen haft en aspirationspneumoni eller lungsjukdom behandlas.

Primär hyperhidros i axillerna

Patientens sjukdomshistoria skall fastställas och patienten skall genomgå en allmän undersökning och vid behov särskilda undersökningar för att man skall kunna utesluta potentiella orsaker till sekundär hyperhidros (t.ex. hypertyreos, feokromocytom). På så sätt kan man undvika symptomatisk behandling av hyperhidros utan diagnos och/eller behandling av underliggande sjukdom.

Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor

Lämplig medicinsk försiktighet bör iaktas när cystoskopi utförs.

Residualurin bör mätas, regelbundet och efter medicinsk lämplighet, inom 2 veckor efter behandlingen och upp till 12 veckor, hos patienter som inte har kateteriserats. Patienterna bör instrueras att kontakta läkare om de upplever svårigheter att kasta vatten eftersom kateterisering då kan bli nödvändigt.

I samband med åtgärden kan autonom dysreflexi förekomma. Omedelbar medicinsk vård kan krävas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Teoretiskt kan effekten av botulinum toxin förstärkas av aminoglykosida antibiotika, spektinomycin eller andra läkemedelsberedningar som interfererar med neuromuskulär överföring (t.ex. neuromuskulära blockerare, både depolariserande (succinylkolin) och icke-depolariserande (tubokurarin derivat), linkosamider, polymyxiner, kinidin, magnesiumsulfat och antikolinesteraser)..

Effekten av samtidig administrering, eller inom flera månader, av olika serotyper botulinumneurotoxin är okänd. Överdriven neuromuskulär svaghet kan förvärras genom administrering av ett annat botulinumtoxin innan effekten av den tidigare dosen botulinumtoxin utvärderats.

Inga interaktionsstudier har utförts. Inga interaktioner av klinisk betydelse har rapporterats.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Data över användning av botulinum toxin typ A till gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Botox skall inte användas under graviditet om inte särskilda skäl föreligger.

Amning

Det finns ingen information om huruvida Botox passerar över i bröstmjolk. Användning av Botox under amningsperioden kan inte rekommenderas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Botox kan dock orsaka asteni, muskelsvaghet, yrsel och synstörningar vilket skulle påverka körförmågan.

4.8 Biverkningar

a) Allmänna

Biverkningar har i kontrollerade kliniska studier ansetts ha samband med Botox hos 35 % av patienter med blefarospasm, 28 % med cervikal dystoni, 17 % med pediatrik cerebral pares, 11 % med primär hyperhidros i axillerna och 16 % med fokal spasticitet i övre extremitet i samband med stroke. I kliniska studier av urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor var förekomsten 32 % vid första behandlingen och minskade till 18 % vid andra behandlingen.

Biverkningar uppträder vanligen inom de första dagarna efter injektion och är vanligtvis övergående, men kan kvarstå flera månader eller i sällsynta fall ännu längre.

Lokal muskelsvaghet utgör den förväntade farmakologiska effekten av botulinum toxin i muskulatur.

Som vid all injektionsbehandling kan lokal smärta, inflammation, parestesi, hypoestesi, ömhet, svullnad/ödem, erytem, lokal infektion, blödning och/eller blåmärken uppstå efter injektionen. Smärta och/eller oro förenad med nålsticket kan resultera i vasovagal respons, inklusive övergående symtomatisk hypertoni och synkope. Feber och influensaliknande symptom har även rapporterats efter injektioner av botulinum toxin.

b) Biverkningar – frekvens per indikation

För varje indikation har frekvens biverkningar som dokumenterats i kliniska studier angivits. Frekvensen definieras på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Blepharospasm/hemifacial spasm

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Yrsel, facialispares, försvagad ansiktsmuskulatur.

Ögon:

Mycket vanliga: Ögonlocksptos.

Vanliga:	Punktuell keratit, lagoftalmi, torra ögon, fotofobi, ögonirritation, ökat tårflöde.
Mindre vanliga:	Keratit, ektropion, dubbelseende, entropion, synrubbning, dimsyn.
Sällsynta:	Ögonlocksödem.
Mycket sällsynta:	Ulcerativ keratit, korneal epitelskada, korneal perforation.

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga:	Ekkymos
Mindre vanliga:	Hudutslag, dermatit.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga:	Irritation, ansiktsödem.
Mindre vanliga:	Trötthet.

*Cervical dystoni**Infektioner och infestationer:*

Vanliga:	Rinit, infektion i övre luftvägarna.
----------	--------------------------------------

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:	Yrsel, ökat muskeltonus, hypoestesi, somnolens och huvudvärk.
----------	---

Ögon:

Mindre vanliga:	Dubbelseende, ögonlocksptos.
-----------------	------------------------------

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mindre vanliga:	Dyspné, dysfoni.
-----------------	------------------

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga:	Dysfagi (se avsnitt c) nedan.
Vanliga:	Muntorrhet, illamående.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mycket vanliga:	Muskelsvaghet.
Vanliga:	Muskelstelhet, ömhet.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket vanliga:	Smärta.
Vanliga:	Asteni, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla,
Mindre vanliga:	Pyrexia.

*Juvenil cerebral pares**Infektioner och infestationer:*

Mycket vanliga:	Virusinfektion, öroninfektion.
-----------------	--------------------------------

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:	Somnolens, onormal gång, parestesi.
----------	-------------------------------------

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: Hudutslag.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga: Myalgi, muskelsvaghet och smärta i extremiteterna.

Njurar och urinvägar:

Vanliga: Urininkontinens.

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer:

Vanliga: Fall

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: Sjukdomskänsla, smärta vid injektionsstället och asteni.

Fokal spasticitet i övre extremiteten i samband med stroke

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: Depression, sömnlöshet.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Ökat muskeltonus

Mindre vanliga: Hypoestesi, huvudvärk, parestesi, koordinationssvårigheter, amnesi.

Öron och balansorgan:

Mindre vanliga: Yrsel.

Blodkärl:

Mindre vanliga: Ortostatisk hypotension.

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: Illamående, oral parestesi

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: Ekkymos och purpura.

Mindre vanliga: Dermatit, klåda, hudutslag.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga: Smärta i extremiteterna och muskelsvaghet.

Mindre vanliga: Artralgi och bursit.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: Smärta vid injektionsstället, pyrexia, influensaliknande sjukdom, blödning eller irritation på injektionsstället.

Mindre vanliga: Asteni, smärta, allergisk reaktion på injektionsstället, sjukdomskänsla, perifert ödem

Vissa av de mindre vanliga biverkningarna kan vara sjukdomsrelaterade.

Primär hyperhidros i axillerna

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk och parestesi.

Blodkärl:

Vanliga: Blodvallningar.

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: Illamående

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: Hyperhidros (icke-axillär svettning) , onormal kroppslukt, klåda, subkutana knölar och alopeci.

Muskuloskeletal systemet och bindväv:

Vanliga: Smärta i extremiteterna

Mindre vanliga: Svaghet i musklerna, myalgi, artropati, smärta i extremiteterna.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket vanliga: Smärta vid injektionsstället

Vanliga: Smärta, ödem vid injektionsstället, blödning vid injektionsstället, överkänslighet vid injektionsstället, irritation vid injektionsstället, asteni och reaktioner på injektionsställena

Vid behandling av primär hyperhidros i axillerna rapporterades en ökning av icke-axillär svettning hos 4,5% av patienterna inom 1 månad utan mönster på vilka anatomiska delar som påverkades. För ungefär 30% av patienterna upphörde problemet inom 4 månader.

Sällsynta rapporter har förekommit om svaghet i armen (0,7%). Denna har varit mild, övergående, ingen behandling krävdes och den gick över utan att återkomma. Denna biverkning kan vara relaterad till behandlingen, injektionstekniken eller både och. Om den ovanliga biverkningen muskelsvaghet rapporteras bör en neurologisk undersökning övervägas. Dessutom bör en förnyad utvärdering av injektionstekniken göras innan ytterligare injektioner ges för att säkerställa placeringen av den intradermala injektionen.

I en okontrollerad säkerhetsstudie med Botox (50 enheter per axill) på barn mellan 12 och 17 år (N= 144) uppstod biverkningar hos fler än en patient. Smärta vid injektionsstället hos 2 patienter och hyperhidros (icke-axillär svettning) hos 2 patienter.

Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: Urinvägsinfektion

Psykiska störningar

Vanliga: Sömlöshet

Magtarmkanalen

Vanliga: Förstoppning

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Muskelsvaghet, muskelkramp

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga: Urinretention (urinstopp)

Vanliga: Hematuri*, dysuri*, blåsdivertikel

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Trötthet, onormal gång

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: Autonom dysreflexi*, fall

** behandlingsrelaterade biverkningar*

I kliniska studier rapporterades urinvägsinfektion hos 49,2 % av patienterna som behandlades med 200 enheter Botox och hos 35,7 % av patienterna som behandlades med placebo (53,0 % av patienterna med multipel skleros som behandlades med 200 enheter jämfört med 29,3 % med placebo; 45,4 % av patienterna med ryggmärgsskada som behandlades med 200 enheter jämfört med 41,7 % med placebo). Urinvägsinfektion rapporterades hos 17,2 % av patienterna som behandlades med 200 enheter Botox och hos 2,9 % av patienterna som behandlades med placebo (28,8 % av patienterna med multipel skleros som behandlades med 200 enheter jämfört med 4,5 % med placebo; 5,4 % av patienterna med ryggmärgsskada som behandlades med 200 enheter jämfört med 1,4 % med placebo).

Ingen förändring i typen av biverkningar observerades vid upprepad dosering.

Ingen skillnad i den årliga skovfrekvensen av multipel skleros (MS) (dvs antal MS-skov per patient/år) observerades (Botox=0,23, placebo=0,20) hos MS-patienter som ingick i de pivotala studierna.

Bland patienter som inte kateteriserats i baseline före behandling kateteriserades 38,9 % efter behandlingen med Botox 200 enheter jämfört med 17,3 % som fick placebo.

c) Ytterligare information

Dysfagi varierar i svårighetsgrad från mild till allvarlig, med risk för aspiration, som i vissa fall kan kräva läkarinsats (se avsnitt 4.4).

Sällsynta rapporter finns om biverkningar beroende på spridning av toxin från injektionsstället (överdriven muskelsvaghet, dysfagi, aspiration som i vissa fall lett till aspirationspneumoni som i vissa fall haft dödlig utgång) (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har rapporterats efter att läkemedlet börjat marknadsföras: dysartri, magsmärtor, dimsyn, synstörningar, pyrexi, ansiktsförflamning, ansikts pares, hypoestesi, illamående, myalgi, pruritus, hyperhidros, alopeci (inklusive ögonfransavfall), diarré, anorexi,

hypoakusi, tinnitus, vertigo, radikulopati, synkope, myastheia gravis, parestesi, erytema multiforme, dermatit av psoriasistyp, kräkningar och brakial plexopati.

Det har också förekommit sällsynta rapporter om kardiovaskulära biverkningar, som inkluderat arytmier och hjärtinfarkt, varav några fall med dödlig utgång. Hos en del av dessa patienter ingick kardiovaskulär sjukdom som riskfaktor.

Det har förekommit sällsynta rapporter om allvarliga och akuta överkänslighetsreaktioner såsom anafylaxi och serumsjukdom, liksom andra överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, mjukdelsödem och dyspné. Vissa av dessa reaktioner har rapporterats efter användning av enbart Botox eller i kombination med andra produkter associerade med liknande reaktioner.

Ett fall av perifer neuropati har rapporterats hos en kraftig byggd vuxen man som erhöll totalt 1800 enheter Botox (för spasm i nacke och rygg samt svår smärta) vid fyra behandlingstillfällen under en period på 11 veckor.

Glaukom med trång kammarvinkel har rapporterats i mycket sällsynta fall efter behandling med botulinum toxin mot blefarospasm.

Nya eller återkommande krampanfall har rapporterats, särskilt hos patienter som är predisponerade för sådana reaktioner. Det exakta sambandet mellan dessa händelser och injektion av botulinumtoxin är inte klarlagt. De rapporter som rörde behandling av barn var huvudsakligen från patienter med cerebral pares som behandlats för spasticitet.

Nälrelaterad smärta och/eller ångest kan resultera i vasovagala reaktioner.

4.9 Överdoser

Överdoser av Botox är en relativ term och beror på dos, injektionsställe och underliggande vävnadsegenskaper. Inga fall av systemisk toxicitet till följd av oavsiktlig injektion av Botox har observerats. Inga fall av oralt intag av Botox har rapporterats. Tecken och symtom på överdoser är inte tydliga direkt efter injektion. Skulle oavsiktlig injektion eller oralt intag inträffa skall patienten övervakas medicinskt under upp till flera veckor med avseende på progressiva tecken eller symtom på muskelsvaghet långt ifrån injektionsstället. Dessa kan utgöra ptos, dubbelseende, sväljnings- och talbesvär, generell svaghet eller andningssvårigheter. För dessa patienter ska man överväga ytterligare medicinsk uppföljning och lämplig medicinsk behandling ska omedelbart sättas in, vilket kan innefatta sjukhusvård.

Med ökande doser uppträder allmän och kraftig muskelförlamning. När muskulaturen i orofarynx och esofagus påverkas kan följden bli aspiration, vilket kan leda till aspirationspneumoni. Om andningsmuskulaturen förlamas blir det nödvändigt med intubering och assisterad andning till dess tillfrisknande sker.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga muskelavslappande medel, perifert verkande
ATC-kod M03AX01

Botulinumtoxin typ A blockerar perifer acetylkolinfrisättning vid presynaptiska kolinerga nervterminaler genom att klyva SNAP-25, ett protein nödvändigt för en lyckad dockning och frisättning av acetylkolin från vesikler belägna inom nervändsluten.

Efter injektion sker initialt en snabb bindning med hög affinitet av toxin till speciella receptorer på cellens yta. Detta följs av transport av toxinet genom plasmamembranet med hjälp av receptormedierad endocytos. Slutligen frigörs toxinet i cytosolen. Denna senare process åtföljs av progressiv inhibition av acetylkolinfrisättning och kliniska tecken visar sig inom 2-3 dagar, med ett maximum inom 5-6 veckor efter injektion.

Återgång till normal impulsöverföring efter intramuskulär injektion sker vanligen inom 12 veckor efter injektion när nervterminaler efter sprouting återfår kontakt med muskeländplattorna. Efter intradermal injektion, där målet är de ekrina svettkörtlarna, varade effekten i genomsnitt 7,5 månader efter den första injektionen hos patienter som behandlades med 50 enheter per axill. Hos 27,5% av patienterna varade dock effekten 1 år eller mer. Nybildning av sympatiska nervterminaler, som innerverar svettkörtlar, efter intradermal injektion av Botox har inte studerats.

Efter injektionen i detrusorn påverkar Botox aktiviteten hos detrusorns utåtledande banor genom att hämma acetylkolinfrisättningen. Botox kan dessutom hämma signalsubstansen i utåtledande nerver och sensoriska banor.

KLINISKA STUDIER

Primär hyperhidros i axillerna

En klinisk, dubbelblind multicenterstudie utfördes på patienter som hade ständiga besvär av bilateral primär axillär hyperhidros, definierad som en spontan svettproduktion i vila på minst 50 mg i varje axill under 5 minuter vid gravimetrisk mätning vid baseline. Trehundratjugo patienter randomiserades till att få antingen 50 enheter Botox (N=242) eller placebo (N=78). De som svarade på behandlingen definierades som patienter som uppvisade minst 50 % reduktion från baseline av axillär svettning. Vid den primära effektutvärderingen 4 veckor efter injektion, var responsfrekvensen i Botox-gruppen 93,8 % jämfört med 35,9 % i placebogruppern ($p < 0,001$). Incidensen av patienter som svarade på behandlingen bland de Botox-behandlade patienterna fortsatte att vara signifikant högre ($p < 0,001$) än bland placebobehandlade patienter vid alla undersökningstillfällen upp till 16 veckor efter behandlingsstart.

Till en öppen uppföljningsstudie rekryterades 207 lämpliga patienter som fick upp till 3 Botox-behandlingar. Sammantaget fullföljde 174 patienter de totalt 16 månaderna för de båda studierna kombinerade (4 månaders dubbelblind studie och 12 månaders öppen fortsättningsstudie). Incidensen för den kliniska responsen vid vecka 16 efter den första ($n=287$), andra ($n=123$) och tredje ($n=30$) behandlingen var 85,0 %, 86,2 % respektive 80 %. Den genomsnittliga effektdurationen, baserat på singeldosstudien och den öppna fortsättningsstudien, var 7,5 månader efter det första behandlingstillfället. För 27,5 % av patienterna kvarstod dock effekten 1 år eller mer.

Erfarenhet från kliniska prövningar av användning av Botox för primär hyperhidros i axillerna hos ungdomar mellan 12 och 18 år är begränsad. En singel, ettårig, okontrollerad

säkerhetsstudie med upprepad dosering har utförts på amerikanska ungdomar mellan 12 och 17 år (N= 144) med allvarlig primär hyperhidros i axillerna. Deltagarna var primärt flickor (86,1%) och av kaukasisk härkomst (82,6%). Deltagarna behandlades med en dos på 50 enheter per axill och en total dos på 100 enheter per patient per behandling. Det har dock inte utförts några dosstudier på ungdomar och någon dosrekommendation kan därför inte ges. Effekt och säkerhet av Botox i denna åldersgrupp har därför inte kunnat säkerställas.

Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor

Två dubbelblinda, placebokontrollerade, randomiserade, multicenter fas 3-studier utfördes på patienter med urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor som antingen kunde kasta vatten spontant eller använde kateter. Totalt ingick 691 patienter med ryggmärgsskada eller multipel skleros och som inte fick adekvat behandling med minst ett antikolinergt läkemedel. Dessa patienter randomiserades till att få antingen 200 enheter Botox (n=227), 300 enheter Botox (n=223) eller placebo (n=241).

I båda fas 3-studierna observerades signifikanta förbättringar jämfört med placebo på den primära effektvariabeln i förändring från baseline i antalet inkontinensperioder per vecka till fördel för Botox (200 enheter och 300 enheter) vid tidpunkten för det primära effektmåttet i vecka 6, inklusive andelen torra patienter. Signifikanta förbättringar observerades i urodynamiska parametrar inklusive ökning av högsta cystometrisk kapacitet och minskning av högsta detrusortryck under den första ofrivilliga detrusorkontraktionen. Även signifikanta förbättringar observerades, jämfört med placebo, i rapporterad specifik hälsorelaterad livskvalitet hos patienter med inkontinens och som uppmättes i ett frågeformulär (I-QOL) (Incontinence Quality of Life questionnaire) (inklusive undvikande och begränsande beteende, psykosociala konsekvenser och sociala hinder). Inga ytterligare fördelar med 300 enheter jämfört med 200 enheter Botox påvisades, och en gynnsammare säkerhetsprofil observerades med Botox 200 enheter.

Nedan presenteras resultaten från de sammanslagna pivotala studierna:

Primära och sekundära effektmått vid baseline och förändring från baseline i sammanslagna pivotala studier:

	Botox 200 enheter (N=227)	Placebo (N=241)	p-värden
Urininkontinensfrekvens per vecka*			
Genomsnittligt utgångsvärde	32,4	31,5	
Medelförändring i vecka 2	-17,7	-9,0	p<0,001
Medelförändring i vecka 6^a	-21,3	-10,5	p<0,001
Medelförändring i vecka 12	-20,6	-9,9	p<0,001
Högsta cystometriska kapacitet (ml)			
Genomsnittligt utgångsvärde	250,2	253,5	
Medelförändring i vecka 6^b	+153,6	+11,9	p<0,001
Högsta detrusortryck under 1:a ofrivilliga detrusorkontraktion (cmH₂O)			
Genomsnittligt utgångsvärde	51,5	47,3	
Medelförändring i vecka 6^b	-32,4	+1,1	p<0,001

Totaluppmätt inkontinens ^{c,d}	livskvalitet vid			
Genomsnittligt utgångsvärde		35,37	35,32	
Medelförändring i vecka 6^b		+25,89	+11,15	p<0,001
Medelförändring i vecka 12		+28,89	+8,86	p<0,001

* Andelen torra patienter (utan inkontinens) under vecka 6 var 37 % i gruppen som fick 200 enheter Botox och 9 % med placebo. Andelen som uppnådde en 75 % minskning från baseline i inkontinensepisoder var 63 % respektive 24 %. Andelen som uppnådde en 50 % minskning från baseline var 76 % respektive 39 %.

^a Primärt effektmått

^b Sekundärt effektmått

Totalpoängen för ^c I-QOL sträcker sig från 0 (mest problem) till 100 (inga problem alls).

Förspecificerad minsta viktiga skillnad (MID) för totalpoängen för I-QOL var 8 poäng baserat på MID beräknat till 4-11 poäng rapporterades hos patienter med neurogen överaktiv detrusor i de pivotala studierna.

Medianvaraktigheten för respons i de två pivotala studierna, baserat på patientbegäran om ny behandling, var 256-295 dagar (36-42 veckor) för gruppen med en dos på 200 enheter jämfört med 92 dagar (13 veckor) med placebo.

Patienterna fick konsekvent respons på ny behandling för alla effektmått.

I de pivotala studierna utvecklade ingen av de 475 patienterna med neurogen överaktiv detrusor neutraliserande antikroppar vid provanalys.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

a) Allmänna egenskaper för den aktiva substansen:

Distributionsstudier på råttor indikerar långsam diffusion av ¹²⁵I-botulinum neurotoxin A komplex efter injektion i gastrocnemius, följt av snabb systemisk metabolism och utsöndring via urin. Mängden av radioaktivt märkt substans i muskeln minskade med en halveringstid på ungefär 10 timmar. Vid injektionsstället var radioaktiviteten bunden till stora proteinmolekyler, medan den i plasman var bunden till små molekyler, vilket tyder på snabb systemisk metabolism av substratet. Inom 24 timmar efter dosering hade 60% av radioaktiviteten utsöndrats via urinen. Toxin metaboliseras förmodligen av proteaser varefter de molekylära komponenterna återvinns via normala metaboliska transportvägar.

Klassiska absorptions-, distributions-, biotransformations- och eliminationsstudier med den aktiva substansen har inte utförts på grund av produktens egenskaper.

b) Egenskaper vid användning hos patienter:

Troligen förekommer en mindre systemisk distribution av terapeutiska Botox-doser. Kliniska studier, med enkel fiber elektromyografi, har visat ökad elektrofysiologisk neuromuskulär aktivitet i muskler belägna långt från injektionsstället, utan att detta åtföljts av några kliniska tecken eller symptom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionsstudier

När dräktiga möss, råttor och kaniner gavs intramuskulära Botox-injektioner under den organbildande perioden, var den högsta dos som ej gav några negativa effekter på fosterutvecklingen 4, 1 respektive 0,125 enheter/kg. Högre doser resulterade i reduktion av fostrets kroppsvikt och/eller försenad benbildning och för kanin kunde missfall noteras.

Övriga studier

Förutom reproduktionstoxikologin har följande prekliniska säkerhetsstudier genomförts med Botox: akut toxicitet, toxicitet efter upprepad injektion, lokal tolerans, mutagenicitet, antigenicitet, blandbarhet med humant blod. Dessa studier avslöjade ingen speciell risk för människa vid kliniskt relevanta doser. Den rekommenderade maximala dosen för människa vid ett injektionstillfälle är 300 enheter (motsvarande 6 enheter/kg för en person på 50 kg). Den publicerade intramuskulära LD₅₀-dosen för ungar från apa är 39 enheter/kg.

Ingen systemisk toxicitet observerades efter en enstaka injektion på <50 enheter/kg Botox i detrusorn hos råttor. För att simulera oavsiktlig injektion administrerades en enstaka dos med Botox (~7 enheter/kg) i prostatiska uretra och proximala rektum, sädesblåsan och urinblåsväggen eller livmodern hos apor (~3 enheter/kg) utan kliniska biverkningar. I en studie med upprepad dos i detrusorn (4 injektioner) under 9 månader observerades ptos vid 24 enheter/kg och dödsfall observerades vid doser \geq 24 enheter/kg. Degeneration/regeneration av myofiber observerades i skelettmuskler hos djur som gavs en dos på 24 enheter/kg. Dessa myopatiska förändringar ansågs som sekundära effekter till systemisk exponering. Degeneration av myofiber observerades hos sett djur som gavs en dos på 12 enheter/kg. Det här djurets skada hade minimal svårighetsgrad och ansågs inte ha samband med några kliniska manifestationer. Det kunde inte med säkerhet fastställas om det hade något samband med Botox-behandlingen. Dosen på 12 enheter/kg motsvarar en tre gånger större exponering för Botox än den rekommenderade kliniska dosen på 200 enheter för urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor (baserad på person med en vikt på 50 kg).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin
Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Mikrobiologiska undersökningar och styrkebestämningar har visat att produkten kan förvaras i upp till 5 dagar vid 2°C-8°C efter beredning. Förvaringstid och förvaringsbetingelser före administrering är användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C-8°C.

Efter beredning i injektionsflaskan har stabilitet visats i 24 timmar vid 2°C – 8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C) eller i djupfrys tillstånd (-5°C eller kallare)
För förvaringsanvisningar för färdigberedd lösning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar glasflaska typ I med nominell kapacitet på 10 ml, försedd med gummikork av klorbutyl och barnsäker aluminiumförsegling.

Varje förpackning innehåller en, två, tre, sex eller tio injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions- och övrig hantering

Beredning av injektionslösningen och färdigställande av injektionssprutan bör ske över pappershanddukar med plastunderlägg för att fånga upp eventuellt spill. Botox får enbart lösas upp med steril natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %). Lämplig mängd spädningsvätska dras upp i en injektionsspruta (se avsnitt 4.2).

Om olika flaskstorlekar av Botox används som del av en injektionsbehandling måste försiktighet iakttas så att korrekt mängd spädningsvätska används för att lösa ett specifikt antal enheter per 0,1 ml. Mängden spädningsvätska varierar mellan Botox 50 Allergan-enheter och Botox 100 Allergan-enheter. Varje spruta ska märkas i enlighet med detta.

Då Botox denatureras av skumbildning eller liknande häftig omrörning, skall spädningsvätskan sprutas in i injektionsflaskan försiktigt. Injektionsflaskan skall kasseras om den inte innehåller ett vakuum som drar lösningen in i injektionsflaskan. Färdigberedd Botox är en klar, färglös till svagt gul lösning utan partiklar. Före användning skall man kontrollera visuellt att den färdigblandade lösningen är en klar vätska som inte innehåller partiklar. Efter beredning i injektionsflaskan kan Botox förvaras i kylskåp (2-8°C) i upp till 24 timmar före användning. Datum och tidpunkt för upplösning skall anges på etiketten. När Botox ytterligare utspädes i en spruta för urininkontinens, ska den användas omedelbart. Denna produkt är enbart avsedd för engångsbruk och all oanvänd lösning ska kasseras.

För säker destruktions skall oanvända injektionsflaskor spädas med en liten mängd vatten och därefter autoklaveras. Alla använda injektionsflaskor, sprutor och spill etc. skall autoklaveras eller också inaktiveras kvarvarande Botox under 5 minuter med hjälp av utspädd hypokloritlösning (0,5 %).

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16116

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2000-06-16 / 2009-02-28

10 **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**
2011-10-21

Utskrivet 2015-10-12

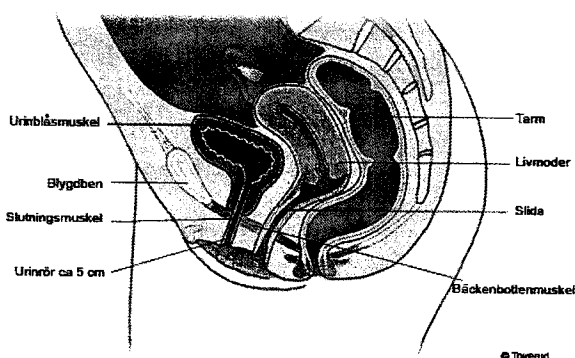


Vårdhandboken

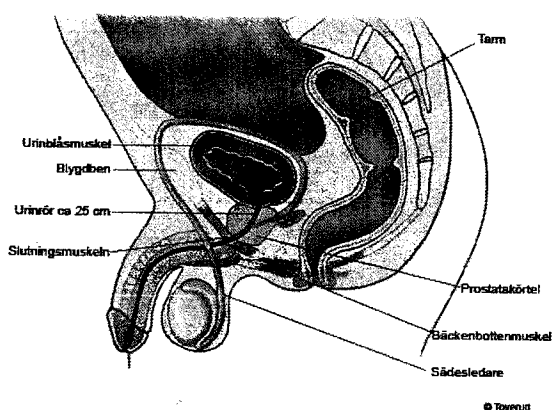
Urininkontinens hos vuxna

[Urininkontinens]

De nedre urinvägarna, det vill säga urinblåsan och urinröret, står tillsammans med bäckenbotten för lagring av urinen, blåstömning och kontinens. Att vara kontinent innebär att personen kan tolka urinblåsans fyllnadssignaler, ha förmågan att hinna uppsöka en toalett och att själv bestämma när blåstömning ska ske. Detta förutsätter förutom normala förhållanden i nedre urinvägarna även att nerverna från blåsan upp till hjärnan fungerar som de ska. [1, 18]



Kvinnans urinvägar



Mannens urinvägar

Olika former av urininkontinens

Ansträngningsinkontinens

Ansträngningsinkontinens är den vanligaste formen av urininkontinens bland kvinnor före menopaus och beror ofta på en försvagning av bäckenbotten. Urinläckage sker ofta i form av skvättvisa läckage i samband med ansträngningen, till exempel hosta, nysning, sportaktiviteter och tunga lyft. I svårare fall kan individen uppleva ett ständigt läckage, endast utlöst av ändring av kroppsläge. Orsaken kan vara övervikt, graviditet, förlossning, tidigare gynekologiska operationer, långvarig förstoppning diabetes, nedsatt mobilitet, ansträngningsinkontinens är ovanligt bland män och förknippas vid förekommande fall med skador i urinröret såsom prostataoperation eller missbildningar. [1, 18]

Trängningsinkontinens

Trängningsinkontinens innebär urinläckage i samband med plötslig och kraftig kissnödighet (trängning) som inte går att behärska. Det kan vara allt från små skvättar till hela urinportionen.

Orsaken kan vara neurologisk sjukdom eller skada på nerverna till urinblåsan. Läs mer om detta under rubriken Neurogena blåsrubbningar nedan.

Dessutom kan trängningsinkontinens uppstå av förändringar i eller utanför urinblåsan, till exempel urinvägsinfektion, förtvinade (atrofiska) slemhinnor hos kvinnor, prostataförstoring hos män eller förstoppning. Någon gång kan trängningar vara ett tidigt symtom på multipel skleros (MS). [1, 18]



Observera att trängningar kan vara ett tidigt symtom på en tumörsjukdom i urinblåsa, prostatakörtel eller äggstockar. [18]

Blandinkontinens

Blandinkontinens är en kombination av ansträngningsinkontinens och trängningsinkontinens. Läs mer under respektive rubrik ovan.

Överaktiv blåsa

Begreppet överaktiv blåsa beskriver en kombination där trängningar med eller utan trängningsinkontinens är det dominerande symtomet. Trängningarna är ofta kombinerade med täta behov av att tömma blåsan (>8 gånger/dygn) och/eller behov av att tömma blåsan under sovtid, nykturi. [1, 18]

Nykturi

Att vakna för att tömma urinblåsan en gång under natten anses normalt efter femtio års ålder. Tätare tömningsbehov kan bero på onormalt stor urinproduktion (polyuri), vilket i sin tur kan bero på såväl stort vätskeintag som ha sjukliga orsaker. Exempel på sjukliga orsaker till nykturi är överaktiv blåsa, neurologisk sjukdom, förstörad prostata, urinretention och ödembildning beroende på hjärtsvikt med mera.

Även "normal" nykturi kan påverka livskvaliteten negativt om det är svårt att somna om. [19]

För äldre människor med nedsatt rörlighet och skört skelett är fallolyckor en risk när man ska treva sig fram till toaletten på natten.

Överrinningsinkontinens

Överrinningsinkontinens är ett urinläckage på grund av att blåsan är överfull och inte kan tömmas så kallad urinretention. Vanligaste orsaken är att prostatakörteln utgör ett blåstömningshinder men det kan även förekomma vid högt alkoholintag eller i samband med anestesi. Läckage är vanligast bland män men kan även bero på en försvagad blåsmuskel och förekomma bland äldre kvinnor. Tillståndet kan leda till bestående skador på musklerna i urinblåsan. [18]

Symtomen kan vara svårigheter/oförmåga att miktera, täta tömningsbehov samt skvättvisa läckage som uppträder vid trängning, ansträngning eller nattetid och upprepade oklara infektioner. [19]

Neurogena blåsrubbningar

Urinblåsans funktion styrs av både medvetna och omedvetna nervimpulser. Förutsättningen för en normal urintömning är ett fungerande samspel mellan urinblåsans muskel, blåsans utlopp i urinröret, urinrörets glatta muskulatur och sfinktrar samt bäckenbottenmuskulatur. All kontroll och styrning sker via det centrala och perifera nervsystemet. [18]

Sjukdomar eller skador på hjärna, ryggmärg eller nerver kan orsaka både inkontinens och oförmåga att tömma blåsan. Exempel är demens eller stroke men även skada eller sjukdom i ryggmärgen (trauma eller multipel skleros), kan medföra trängningsinkontinens och i vissa fall dålig koordination mellan urinblåsa och slutningsmuskel. [1]

Andra typer av urininkontinens

Andra typer av inkontinens [18]

- Kontinuerlig inkontinens, urinläckage som inte är relaterat till varken trängning eller ansträngning
- Polyuri, urinproduktion som överstiger >2,5 l/dygn
- Samlagsinkontinens, urinläckage som uppträder vid samlag, vid penetration så väl som vid orgasm.

Övrigt

Iatrogen urininkontinens

Iatrogen urininkontinens kan uppstå i samband med sjukvårdande behandling, till exempel som komplikation vid kirurgi eller strålbehandling.

Idiopatisk urininkontinens

Idiopatisk urininkontinens är när man trots utredning inte kan hitta orsaken till inkontinensbesvären.

Missbildningar

Missbildningar kan orsaka urininkontinens, till exempel om man har en urinledare för mycket (så kallad ektopisk uretär).

Revideringsdatum 2014-09-11

Reviderad av: Gunnel Andersson, leg. sjuksköterska, uroterapeut, med.dr, Urologiska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Manusförfattare Märta Lauritzen, leg. sjuksköterska/uroterapeut, Urologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Inger Nordlander, leg. sjukgymnast/uroterapeut, Kvinnosjukvård/Förlossning, Södersjukhuset, Stockholm

Fakta granskare: Lena Karlsson, leg. sjukgymnast/uroterapeut, Öbackamottagningen, Umeå

Illustratör: Kari C Toverud, certifierad medicinsk illustratör, Oslo, Norge