

Botox/Vistabel

Allergan

30.4.2015/versio 1.0

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 BOTOX®in julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa BOTOX®illa hoidettavien sairauksien esiintyvyydestä

9.1 Blefarospasmi (luomikouristus, silmäluomien lihaskouristus)

Luomikouristus (tahdosta riippumaton ja hallitsematon räpyttely) on silmän luomen lihasten toiminnanhäiriö. Sitä esiintyy noin 2 - 4 henkilöllä 100 000 ihmisestä, jotka ovat etupäässä keski-ikäisiä tai sitä vanhempia aikuisia ja useammin naisia kuin miehiä. Luomikouristuksen voi aiheuttaa silmäluomen hermotuksen toiminnanhäiriö tai se voi esiintyä perinnöllisesti perheissä, joiden jäsenillä on liikuntahäiriöitä (sairauksia, joissa henkilö menettää yhden tai useamman ruumiinjäsenen kontrollin). Luomikouristuksen kehittymisen riski on ihmisillä, joilla on ollut pään/kasvojen vamma, muita silmäluomen sairauksia tai silmän pinnan (sarveiskalvon) sairauksia. Jos luomikouristukseen ei ole erityistä syytä, tilaa sanotaan 'hyvänlaatuiseksi essentiaaliseksi luomikouristukseksi'. Ensimmäinen luomikouristuksen havaittava oire on räpyttelyn lisääntyminen, erityisesti liittyen erilaisiin laukaiseviin tekijöihin, kuten tuuli, ilman saasteet, auringonvalo, melu, pään tai silmien liikkeet tai stressi. Muita mahdollisia oireita ovat valoherkkyys, silmän sarveiskalvon ärsytys ja kuivat silmät. Nämä oireet etenevät siihen saakka, että silmäluomi räpyttelee lähes tauotta eikä sitä pysty lopettamaan. Aluksi häiriö on vain yhdessä silmässä, mutta ajan myötä se voi olla molemmissa silmissä. Jos tilannetta ei hoideta, luomikouristus voi johtaa silmän kipuun ja huomattavasti heikentyneeseen näköön.

9.2 Hemifasiaalinen spasmi (kasvojen lihasspasmi)

Hemifasiaalinen spasmi (HFS) on häiriö, jossa kasvojen yhden puolen lihakset supistuvat ('spasmi' tai 'nykäys') hallitsemattomasti ja lähes kaiken aikaa. Sitä esiintyy noin 10 – 11 henkilöllä 10 000 henkilöstä, useimmiten keski-ikäisillä tai sitä vanhemmilla naisilla. HFS:n syytä ovat kasvojen hermojen ja/tai verisuonten vaurio, kasvojen tuumorit tai aivoverenkiertohäiriöt, tai syy voi olla tuntematon. Hemifasiaalisen spasmin ensimmäinen oire on tavallisesti silmäluomen satunnainen nykiminen, mutta nykiminen voi pahentua ja lopulta johtaa silmäluomen sulkeutumiseen kokonaan. Spasmit voivat levitä asteittain kasvojen alaosan lihaksiin ja aiheuttaa suun vetäytymisen vinoon. Lopulta spasmit leviävät kaikkiin lihaksiin kasvojen yhdellä puolella; lihasnykäyksiä ei voi hallita ja niitä voi olla lähes koko ajan. Hemifasiaalinen spasmi voi haitata huomattavasti potilaan elämänlaatua.

9.3 Karsastus (kieroon katsominen)

Karsastus (tai 'kieroon katsominen') on silmälihasten häiriö, joka tavallisesti kehittyy lapsuudessa mutta voi esiintyä missä iässä tahansa. Esimerkiksi ennenaikaisesti syntyneillä ja alipainoisena syntyneillä lapsilla on riski kehittää karsastus. Tässä tilassa on kyse siitä, että silmien koordinaatiokyky puuttuu silmän lihaksia kontrolloivan hermon häiriintyneen toiminnan vuoksi. Tavallisesti yksi silmä katsoo suoraan ja toinen silmä joko sisäänpäin, ulospäin, ylös tai alas. Tämän seurauksena silmät katsovat eri suuntiin eivätkä kohdistu samanaikaisesti yhteen kohtaan. Karsastusta esiintyy noin 40 henkilöllä tuhannesta, ja heistä noin kolme tuhannesta tarvitsee hoitoa. Jos karsastusta ei hoideta, se voi aiheuttaa huomattavia näköongelmia. Se on yleisin syy amblyopiaan ('laiska silmä'), missä silmän näkökyky on heikentynyt, eikä sitä voida korjata silmlaseilla tai piilolaseilla.

9.4 Servikaalinen dystonia (niskan ja hartioiden lihasspasmit, spastinen kierokaula)

Servikaalinen dystonia (tai 'CD') on niskalihasten häiriö, joka aiheuttaa niskan tahattomia ja hallitsemattomia liikkeitä (kuten kiertymistä). Sitä esiintyy noin 6 – 9 henkilöllä 100 000 henkilöstä, pääasiassa naisilla. Se voi esiintyä suvuittain, tai se voidaan todeta potilaalla, jonka yhdelläkään sukulaisella ei ole koskaan tavattu tätä häiriötä. Useimmissa tapauksissa servikaalisen dystonian syy on tuntematon. Sen ensimmäinen havaittava oire on usein niskan lihaskouristus, joka aiheuttaa pään liikkumista eteenpäin tai taaksepäin, tai kääntymistä vasemmalle tai oikealle. Niskalihaksen spasmit voivat olla jatkuvia tai niitä voi esiintyä ajoittain, ja usein ne ovat kivuliaita. Niskalihaskouristukset ja pään epänormaali liikkeet voivat myös estää potilasta selviytymästä tavanomaisista päivittäisistä toimistaan. Sairaus pahenee vähittäin, usein ensimmäisten viiden vuoden ajan, ja sen jälkeen oireet tasoittuvat. Jos servikaalista dystoniaa ei hoideta, se voi alkaa vaikuttaa selkärankaan niskan alueella, mikä voi johtaa selkäytimestä lähtevien hermojen puristukseen. Tutkimukset ovat osoittaneet, että servikaalinen dystonia voi johtaa myös psyykkiseen/emotionaaliseen kärsimykseen, myös mielialahäiriöihin kuten masennukseen.

9.5 Fokaalinen spastisuus (käden ja jalan lihasspasmit) lapsilla, joilla on ollut aivohalvaus

Aivohalvaus (CP) (jota voidaan kutsua myös juveniiliksi eli lasten aivohalvaukseksi, 'JCP') on sairaus, joka tulee imeväisiässä tai varhaislapsuudessa ja aiheuttaa fyysistä vammaisuutta haittaamalla pysyvästi ruumiin liikkeitä ja lihaskoordinaatiota, mutta ei pahene ajan myötä. Epänormaali/spastisten liikkeiden lisäksi CP-lapsilla voi olla muita terveysongelmia, kuten hengitysteiden sairauksia (kuten keuhkokuume), henkinen jälkeenjääneisyys, epilepsia, viivästynyt kasvu ja kehitys ja selkärangan epämuodostumat. Aivohalvausta esiintyy 23 henkilöllä (iältään 17 vuotta tai nuorempia) 10 000 henkilöstä, useimmiten miehillä. CP-vamma voi johtua monesta syystä, jotka tavallisesti aiheuttavat vamman raskauden aikana ennen lapsen syntymistä. CP-vamma voi syntyä kuitenkin myös syntymän jälkeen ensimmäisten elinkuukausien aikana infektion aiheuttaman aivovaurion (esimerkiksi bakteerin aiheuttama aivokalvontulehdus, viruksen aiheuttama aivotulehdus), pään vamman tai lapsen pahoinpitelyn seurauksena. Lievää CP-vammaa sairastavien lasten elinaika voi olla sama kuin terveillä lapsilla. Vaikeasti CP-vammaisten lasten elinaika on kuitenkin huomattavasti lyhentynyt. Kaikilla CP-potilailla on jonkin asteisia ongelmia ruumiin liikkeiden kanssa, ja noin 70 % - 90 %:lla CP-potilaista on lihasspasmeja. Noin 60 %:lla CP-potilaista on nilkan yliojennus (tai 'kampurajalka'), mikä on erityinen tila, jonka hoitoon BOTOX® on hyväksytty.

9.6 Yläraajan spastisuus (ranteen ja käden lihasspasmit) ja alaraajan spastisuus (nilkan lihasspasmit), joka ilmenee aikuisilla potilailla aivohalvauksen jälkeen

Yläraajojen ja alaraajojen spastisuutta (joka tarkoittaa pysyviä ja hallitsemattomia lihasten liikkeitä) voi esiintyä aivohalvauksen jälkeen, koska aivohalvaus on vahingoittanut aivoissa aluetta, joka kontrolloi raajoja. Tämä tila on yleisempi iäkkäillä potilailla, sukupuolesta riippumatta. Heti halvauksen jälkeen yleisin oire on lihastonuksen katoaminen kokonaan. Lihasspasmit kehittyvät usein vasta viikkojen, kuukausien tai jopa vuosien kuluttua halvauksesta. Vuoden kuluttua halvauksesta noin 17 % - 19 %:lla henkiin jääneistä on yläraajan spasmi ja noin 11 % - 32 %:lla alaraajan spasmi. Hallitsemattomat ja tahdon vastaiset lihasspasmit voivat vaikuttaa huomattavasti halvauksesta selvinneen elämänlaatuun. Potilaan spastiset liikkeet voivat haitata päivittäisiä fyysisiä rutiinitoimintoja, kuten kävelyä, peseytymistä ja pukeutumista. Aivohalvauksen jälkeiseen spastisuuteen liittyy myös kipua noin 11 % - 65 %:lla potilaista. On mahdollista, että halvauksen jälkeisten lihasspasmien kehittyminen on yleisempää potilailla, joilla on käden ja jalan heikkoutta ja vaikeuksia päivittäisissä toiminnoissa hyvin pian aivohalvauksen jälkeen; potilailla, joiden ongelmat halvauksen jälkeen ovat pääasiassa kehon vasemmalla puolella eikä oikealla puolella; ja potilailla, jotka ovat tupakoineet.

9.7 Kainaloiden liikahikoilu

Hyperhidroosia eli huomattavaa liikahikoilua voi esiintyä kainaloissa, käsissä, jaloissa tai kasvoissa. Liikahikoilun syytä ei useinkaan tunneta (tätä nimitetään 'primaariseksi liikahikoiluksi') tai se voi johtua taustalla olevasta tilasta, kuten infektiosta, rauhasen häiriöstä tai aineenvaihdunnan häiriöstä jne. (tätä nimitetään 'sekundaariseksi' liikahikoiluksi). Liikahikoilua esiintyy noin 1 % - 3 %:lla väestöstä, pääasiassa nuorilla aikuisilla ja keski-ikäisillä potilailla. Hyvin vaikea liikahikoilu voi vaikuttaa potilaan elämänlaatuun.

9.8 Neurogeeninen yliaktiivinen rakkolihas (virtsaankarkailuongelmia), joka liittyy selkäydinvammaan tai multippeli skleroosiin

'Neurogeeninen rakko' on virtsarakkoa supistavan ja virtsaa ulos puristavan lihaksen (virtsarakon seinämälihas) toiminnan häiriö. Tässä häiriössä seinämälihas voi toimia liian heikosti tai olla yliaktiivinen (tavallisin muoto). Jos kyseessä on liian vähän aktiivinen rakkolihas, se työntää virtsaa heikosti ulos rakosta, virtsaaminen vaikeutuu ja virtsaa jää rakkoon. Tavallisimmassa häiriötilassa, mitä nimitetään 'neurogeeniseksi rakkolihasen yliaktiivisuudeksi', rakkolihas toimii hallitsemattomasti, mikä aiheuttaa tahdosta riippumatonta virtsaamista, usein epäsopevaan aikaan ('virtsaankontinenssi', virtsaankarkailu). Noin 10 %:lla virtsaankarkailupotilaista on neurogeeninen yliaktiivinen rakkolihas, ja heistä useimmat ovat iäkkäitä naisia. Vaikka suun kautta otettavia lääkkeitä on olemassa, ne eivät usein auta tai niillä on sietämättömiä haittavaikutuksia. Neurogeenisen yliaktiivisen rakon taustalla mahdollisesti olevia sairauksia ovat mm. multippeli skleroosi, selkäydinvauriot, jotka johtavat osittaiseen tai täydelliseen halvaukseen, Parkinsonin tauti, aivohalvaus, CP-vamma ja spina bifida (selkärankakaaren halkio). Neurogeeninen rakkolihasen yliaktiivisuus voi vaikuttaa huomattavasti potilaan elämänlaatuun ja johtaa hoitamattomana vakavampiin ongelmiin. Vuoden kuluessa 29 %:lla yliaktiivisesta rakkolihasesta kärsivistä potilaista oli virtsatieinfektio, 14 %:lla virtsaretentio, 8 %:lla verta virtsassa, 2 %:lla vakava munuaisinfektio, 2 %:lla vaginan infektio ja 1 %:lla virtsarakkokiviä. On myös mahdollista, että

hoitamaton neurogeeninen yliaktiivinen rakkolihas voi aiheuttaa kuolemaan johtavan vakavan virtsatieinfektion, joka lopettaa munuaisten toiminnan.

9.9 Yliaktiivinen rakko

Yliaktiivinen rakko on häiriö, jossa potilaalla on äkillinen voimakas tarve virtsata, ja siihen voi liittyä tai olla liittymättä tahdosta riippumatonta virtsan karkailua ('virtsa inkontinenssi'). Tavallisesti potilaan täytyy virtsata tavallista useammin päivän aikana, ja myös herätä öisin virtsaamistarpeen takia. Noin 3 % - 6 %:lla aikuisista, joilla on virtsankarkailua, tila johtuu yliaktiivisesta rakosta. Häiriö esiintyy yleensä iäkkäillä ja noin kaksi kertaa useammin naisilla kuin miehillä. Vaikka suun kautta otettavia lääkkeitä on olemassa, ne eivät usein auta tai niillä on sietämättömiä haittavaikutuksia. Tutkimukset ovat osoittaneet, että yliaktiivinen rakko voi liittyä tiettyihin tekijöihin, kuten ikä, sukupuoli, ruumiinpaino ja tietyt sairaudet (kuten diabetes, syvä laskimotukos, osteoporoosi, suoliston nopea toiminta, eturauhasongelmat, psykologiset ongelmat, seksuaalitoimintojen häiriöt). Jos yliaktiivista rakkoa ei hoideta, se voi vaikuttaa huomattavasti potilaan elämänlaatuun ja myös johtaa vakavampiin ongelmiin, kuten virtsatieinfektioita, ihon haavautuminen virtsan valumisen takia, sekä kaatuilu ja luun murtumat (erityisesti iäkkäillä).

9.10 Krooninen migreeni

Migreeni on tila, jossa potilaalla on toistuvia päänsärkykohtauksia. Sitä sanotaan 'kohtausittaiseksi migreeniksi', jos potilaalla on päänsärkyä harvemmin kuin 15 päivänä kuukaudessa. Sitä sanotaan 'krooniseksi migreeniksi', jos potilaalla on päänsärkyä vähintään 15 päivänä joka kuukausi, joista vähintään 8 päivänä kyseessä on migreeni. Krooniseen migreeniin liittyvät päänsäryt ovat kohtalaisia tai vaikeita päänsärkykohtauksia, jotka ovat tyypillisesti tietyllä pään alueella. Potilaasta voi tuntua, että pää 'sykkii'. Päänsäryn voi aiheuttaa tavallinen fyysinen aktiivisuus, kuten käveleminen tai portaiden kipeäminen, tai potilas saattaa välttää kyseisiä toimia peläten, että ne laukaisevat päänsäryn. Päänsäryn aikana potilas voi olla pahoinvoiva, oksenteleva ja/tai yliherkkä valolle ja/tai äänille. Kroonista migreeniä esiintyy noin 1 % - 2 %:lla väestöstä, eniten keski-ikäisillä valkoihoisilla naisilla. Jos kroonista migreeniä ei estetä tai se jätetään hoitamatta, se voi olla hyvin kivulias ja vaikuttaa merkittävästi potilaan elämänlaatuun.

9.11 Glabellaariuurteet (pystysuorat rypyt kulmakarvojen välissä otsaa rypistettäessä) ja silmäkulmien rypyt (naurunrypyt)

Yksi ensimmäisistä paikoista kasvoilla, missä ikäänntyminen näkyy, on silmien ympäritys (silmäkulma, naurunryppyjen alue). On arvioitu, että 90-95 %:lla valkoihoisista naisista ja 25 %:lla aasialaisista naisista on havaittavia vaakasuoria naurunryppyjä silmäkulmissa, kun he ovat 31-40 -vuotiaita. Toinen varhainen ikäänntymisen merkki on glabellaariuurteet, jotka ovat kuin 'numero 11' viivat kulmakarvojen välissä. Arviolta 70 %:lla valkoihoisista naisista ja 20 %:lla aasialaisista naisista on havaittavat pystyrypyt kulmien välissä, kun he ovat 31-40 -vuotiaita. Nämä molemmat rypytyypit esiintyvät useimmiten yhtä aikaa.

Kasvojen ikäänntyminen on 'atrofian' (kehon osien kuihtuminen) ja kasvojen pyöreiden menetyksen, luukadon, ihon vähentyneen elastisuuden (heikentynyt ihon palautumiskyky ennalleen venytyksen jälkeen) ja painovoiman seurausta. Ikäänntymiseen vaikuttavat myös geneettiset tekijät sekä ympäristötekijät kuten altistuminen auringolle tai tupakansavun kemikaaleille. Kun ihon elastisuus

katoaa, toistuvat ilmeet voivat muodostaa pysyviä ryppyjä. Jos rypyt ovat erityisen syviä, ne voivat vaikuttaa potilaan elämänlaatuun.

VI.2.2 Yhteenveto BOTOX[®]-hoidon hyödyistä

9.12 Blefarospasmi (luomikouristus, silmäluomien lihaskouristus)

Tutkimuksessa 191622-003 kaikkiaan 98 aikuista potilasta (35-79 -vuotiaita) saivat BOTOX[®]-injektioita molempien silmäluomien lihaksiin keskimäärin annoksilla 33 U silmäluomea kohti. Hoidon onnistuminen mitattiin asteikolla 0-4, missä 0 tarkoitti 'ei lainkaan' ja 4 'vaikea' luomen spasmi. Noin 90 %:lla potilaista hoito oli onnistunut 4 viikon kuluttua BOTOX[®]in saamisesta, ja noin 50 %:lla hoito oli onnistunut 12 viikon kuluttua BOTOX[®]in saamisesta.

9.13 Hemifasiaalinen spasmi (kasvojen lihasspasmi)

Tutkimuksessa BTOX-504-8051 yhteensä 56 potilasta (42-78 -vuotiaita) sai keskimäärin 27 U (vaihtelu 10-50 U) BOTOX[®]ia kasvojen yläosan lihaksiin. Potilaat, joilla tilanne ei ollut lainkaan parantunut 4 viikon kuluttua, saivat toisen BOTOX[®]-injektion (vaihtelu 5-50 U). Kaikilla 56 potilaalla todettiin paranemista, ja 62,5 %:lla (35/56) paraneminen oli poikkeuksellisen onnistunutta, määriteltynä hoitoprotokollan mukaisesti. Kun arvioitiin kasvojen yläosan lihaksia, kaikilla potilailla todettiin paranemista. Arvioitaessa kasvojen alaosan lihaksia kaikilla paitsi kahdella potilaalla todettiin paranemista.

9.14 Karsastus (kieroon katsominen)

Allergan ei ole suorittanut kliinisiä tutkimuksia. Kirjallisuudessa on kuvattu botuliinitoksiinin (BOTOX[®]in pääasiallinen vaikuttava aine) käyttöä 9 vuoden aikana 677 karsastuspotilaalla (12-90 -vuotiaita), jotka saivat yhden tai useita injektioita (Scott, 1989). Kaikkiaan 56 %:lla potilaista todettiin paranemista, kun heidät arvioitiin 6 kuukauden kuluttua tai myöhemmin (keskiarvo 17 kk) BOTOX[®]-hoidon jälkeen.

9.15 Servikaalinen dystonia (niskan ja hartioiden lihasspasmit, spastinen kierokaula)

Tutkimuksessa BTX-140-8051 kaikkiaan 214 aikuista potilasta (29-77 -vuotiaita), joilla oli servikaalinen dystonia, saivat BOTOX[®]-injektion tiettyihin niskan ja hartioiden lihaksiin hoitavan lääkärin arvion mukaisesti. BOTOX[®]in annos vaihteli välillä 95-360 U. Kaksi injektioita annettiin 8-16 viikon välein. 6 viikkoa hoidon jälkeen BOTOX[®]-hoidolla oli saavutettu plaseboon verrattuna merkitsevää paranemista pään asennon, oireiden, kivun voimakkuuden ja esiintymistiheyden sekä toimintakyvyn suhteen.

Tutkimuksessa 191622-503 kaikkiaan 135 aikuista servikaalista dystoniaa sairastavaa potilasta (25-80 -vuotiaita), joita oli aiemmin hoidettu menestyksellisesti BOTOX[®]illa, saivat kaksi 100-300 U injektioita tiettyihin niskan ja hartioiden lihaksiin hoitavan lääkärin arvion mukaisesti. Kaksi injektioita annettiin 8-16 viikon välein. 6 viikkoa hoidon jälkeen 35 %:lla potilaista todettiin oireiden lievittymistä, ja potilaat ilmoittivat kivun vähentyneen keskimäärin 50 % tutkimuksen alkuun verrattuna. Lisäksi 85 % lääkäreistä ja 80 % potilaista arvioi hoidon onnistuneeksi.

9.16 Fokaalinen spastisuus (käden ja jalan lihasspasmit) lapsilla, joilla on ollut aivohalvaus

Käden spastisuus: Kahdessa tutkimuksessa (BTOX-9060-708, BTOX-9060-715) BOTOX[®]-hoitoa yhdessä tavallisen perushoidon kanssa verrattiin pelkkään perushoittoon kuuden kuukauden ajan 72 lapsella (2-15 -vuotiaita), joilla oli CP-vammaan liittyvä yläraajan spastisuus. BOTOX[®]ia annettiin käsivarren ja käden lihaksiin annoksina, jotka olivat keskimäärin 137-153 U. 'Tavalliseen hoitoon' kuuluivat työterapia, kipsit ja lastat. Tutkimuksessa BTOX-9060-708 lihasspasmit olivat merkitsevästi vähentyneet yhden ja kolmen kuukauden jälkeen ja yläraajan liikkeet ja toiminnan paraneminen olivat parempia lapsilla, jotka saivat BOTOX[®]ia yhdessä tavallisen hoidon kanssa verrattuna pelkkään tavalliseen hoitoon. Tutkimuksessa BTOX-9060-715 kolmen kuukauden kohdalla BOTOX[®]-hoitoa saaneilla lapsilla yläraajan toiminta oli parantunut 14 % verrattuna vain tavallista hoitoa saaneisiin lapsiin, joiden toimintakyvyssä ei ollut muutosta.

Jalan spastisuus: Kahdessa tutkimuksessa (OCUL-118-8051, OCUL-119-8051) BOTOX[®]-hoitoa verrattiin plaseboinjektioihin tai ei mihinkään hoitoon pisimmillään 42 kuukauden ajan noin 200 lapsella (2-16 -vuotiaita), joilla oli CP-vamma ja nilkan ekvini-asento ('kampurajalka') ja jotka pystyivät kävelemään. BOTOX[®]ia injisoitiin entintään 200 U jalan lihaksiin enintään 30 päivän välein. Tutkimuksessa OCUL-118-8051 lääkärit arvioivat, että BOTOX[®] (annettuna 72 potilaalle) paransi potilaan poikkeavaa kävelyä merkitsevästi tehokkaammin kuin plasebo (66 potilasta) tai ei hoitoa (7 potilasta). BOTOX[®]-hoitoa saaneista potilaista 53-60 % ilmoitti kävelykyvyn parantuneen verrattuna plasebohoitoa/ei hoitoa saaneisiin (25-32 %). BOTOX[®]illa hoidettujen kävelytapa sekä nilkkojen asento kävellessä paranivat. Tutkimuksessa OCUL-119-8051 kävely parani 41-67 %:lla kaikkiaan 207 potilaasta (lääkärien arvion mukaan). Yksilötasolla nähtiin merkittävää paranemista kaikilla käynneillä 3 vuoden aikana.

9.17 Yläraajan spastisuus (ranteen ja käden lihasspasmit), joka ilmenee aikuisilla aivohalvauksen jälkeen

12 viikon tutkimuksessa (191622-008) potilaille annettiin kerran BOTOX[®]ia (64 potilasta) tai plaseboa (62 potilasta) ranteen, sormien ja/tai peukalon lihaksiin. Lisäksi 111 potilasta jatkoi vielä toisessa pitkäaikaistutkimuksessa (191622-025) ja sai BOTOX[®]-hoitoa enintään 3 kertaa. Molemmissa tutkimuksissa BOTOX[®]ia injisoitiin 200-240 U. Kaikilla käynneillä 12 viikon tutkimuksessa ranteen ja sormien liikkeet olivat merkitsevästi parempia BOTOX[®]-hoidetuilla kuin plasebolla hoidetuilla potilailla. Peukalon liikkeet paranivat merkitsevästi kaikilla paitsi yhdellä käyntikerralla. Pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa ranteen liikkeiden paraneminen säilyi BOTOX[®]-hoitojen jälkeen.

Tutkimuksessa BTOX-133/134-8051 potilaille annettiin yksi BOTOX[®]-hoito annoksilla 360 U (21 potilasta), 180 U (23 potilasta) tai 90 U (21 potilasta) tai plaseboa (26 potilasta) kyynärpäähän, ranteeseen ja sormiin. Kaikki BOTOX[®]-annokset paransivat ranteen ja kyynärpään liikkeitä, erityisesti ranteen liikkeitä ryhmässä, joka sai 360 U. Sormien liikkeet paranivat eniten ryhmissä, jotka saivat 180 U ja 360 U.

Koostettu tieto yhteensä 501 potilaan 8 tutkimuksesta analysoitiin. Tässä yhdistetyssä ('meta') analyysissä kyynärpään ja sormien liikkeet paranivat enemmän BOTOX[®]illa hoidetuilla kuin plasebolla hoidetuilla potilailla.

9.18 Alaraajan spastisuus (nilkan lihasspasmit) joka ilmenee aikuisilla aivohalvauksen jälkeen

48 viikon tutkimuksessa (BTX108512), 300 U (58 potilasta) BOTOX[®]ia tai plaseboa (62 potilasta) sai injektioita eri pohjelihaksiin ja sen jälkeen 3 kertaa 300 U BOTOX[®]ia. BOTOX[®]ia saaneiden potilaiden nilkan lihasten tonus aleni (parani) merkitsevästi enemmän kuin plaseboa saaneiden viikoilla 4, 6 ja 8. 52 viikon tutkimuksessa (AGN/HO/SPA/001-191622 [BEST]), 274 potilasta sai enintään 2 kertaa joko BOTOX[®]ia (139 potilasta) tai plaseboa (135 potilasta) ja sen jälkeen BOTOX[®]-hoitoa enintään 4 kertaa. Annos valittiin yksilöllisesti kullekin potilaalle. Analysoitaessa potilasryhmää, joka sai hoitoa kolmeen pohjelihakseen, lääkärit arvioivat, että BOTOX[®]-ryhmässä tärkein päämäärä, toiminnan paraneminen, oli merkitsevästi suurempi kuin plaseboryhmässä 10 viikkoa toisen injektioita jälkeen (tai 24 viikon jälkeen, jos toista injektioita ei annettu). 28 viikon tutkimuksessa (BTOX-702-8051) 85 potilasta sai yhden kerran BOTOX[®]-hoitoa pohjelihaksiin joko annoksella 200 U (28 potilasta) tai 300 U (28 potilasta) tai plaseboa (29 potilasta) ja sen jälkeen yhden kerran BOTOX[®]ia 200 U tai 300 U samoihin lihaksiin. Potilailla, jotka saivat 300 U BOTOX[®]ia, nilkan lihastonius oli alentunut (parantunut) merkitsevästi enemmän kuin plasebolla 8 viikon kuluttua hoidosta. 200 U BOTOX[®]ia saaneilla potilailla lihastonius ei parantunut merkitsevästi paremmin kuin plasebolla.

Kaikissa 8 kliinisessä tutkimuksessa BOTOX[®] oli hyvin siedetty yhteensä 625 potilaalla, jotka saivat BOTOX[®]-hoitoa pohjelihaksiin keskimäärin 295,5 U annoksella (vaihteluväli 25-800 U).

9.19 Kainalojen liikkahikoilu

16 viikon tutkimuksessa 191622-505, hikoilu oli vähentynyt vähintään 50 % 93,8 %:lla (242 potilasta) 50 U BOTOX[®]ia kummankin kainalon ihoon (yhteensä 100 U) saaneista potilaista ja 35,9 % :lla (78 potilasta) plaseboa saaneista potilaista 4 viikkoa hoidon jälkeen. 12 kuukauden tutkimuksessa 191622-506, 207:lle tutkimukseen 191622-505 osallistuneelle potilaalle annettiin lisää enintään kolme BOTOX[®]-hoitoa, ja heillä havaittiin paranemista 4 viikkoa ensimmäisen (91,8 % potilaista) ja toisen (88,2 %) hoidon jälkeen. Keskimääräinen aika ensimmäisen ja toisen hoidon välillä oli 23 viikkoa. Molemmissa tutkimuksissa noin 32 % BOTOX[®]ia saaneista potilaista ei tarvinnut useampia BOTOX[®]-injektioita liiallisen kainalojen hikoilun hoitoon.

Tutkimuksessa 191622-016 potilaat saivat joko 100 U (104 potilasta) tai 150 U (110 potilasta) BOTOX[®]ia tai plaseboa (108 potilasta) korkeintaan 6 kertaa enintään 1 vuoden aikana. Vaste oli merkitsevästi suurempi 100 U (54,8 %) ja 150 U (49,1 %) BOTOX[®]ia saaneilla kuin plaseboa (5,6 %) saaneilla potilailla.

Tutkimuksessa 191622-075 kaikkiaan 144 nuorta potilasta (12-17 -vuotiaita) sai 100 U BOTOX[®]ia korkeintaan 6 kertaa enintään 1 vuoden aikana. Vaste BOTOX[®]ille (54,9 %) oli samanlainen kuin aikuisilla.

Vaikutuksen kesto viittoi siihen, että potilaat saattaisivat tarvita vain 2-3 BOTOX[®]-hoitoa vuodessa. Näillä nuorilla potilailla todettiin myös elämänlaadun paranemista ja liikkahikoilusta johtuvien sosiaalisten, fyysisten ja psyykkisten ongelmien vähenemistä.

9.20 Neurogeeninen yliaktiivinen rakkolihas (virtsa-karkailu-ongelmia), joka liittyy selkäydinvammaan tai multipeli skleroosiin

Kahdessa tutkimuksessa (191622-515 ja 191622-516) oli potilaita, joilla oli selkäydinvamma tai multipeli skleroosi (MS), ja jotka joko eivät pystyneet kontrolloimaan virtsan karkaamista ('virtsa-kontinenssi') tai joiden täytyi säännöllisesti katetroida rakko virtsatakseen, ja joiden oireita

suun kautta otettavat hyväksytyt lääkehoidot eivät lievittäneet riittävästi. Näitä potilaita hoidettiin BOTOX[®]-annoksilla 200 U (227 potilasta) tai 300 U (223 potilasta) tai plasebolla (241 potilasta) ja heitä seurattiin 12 viikon ajan. BOTOX[®] tai plasebo injisoitiin rakkoliinaksiin neulan ja ruiskun avulla. Kun hoidosta oli kulunut 2, 6 ja 12 viikkoa, BOTOX[®]-ryhmien potilailla oli harvempia tahdottomia virtsaamisia verrattuna plasebo saaneisiin potilaisiin. BOTOX[®]-saaneilla myös spesifiset rakkon mittaukset ja virtsainkontinenssipotilaille erityisesti laaditun elämänlaatu-arviointiasteikon pisteet paranivat enemmän kuin plasebo saaneilla.

9.21 Yliaktiivinen rakko

Kahdessa tutkimuksessa (191622-095 ja 191622-520) oli yliaktiivisesta rakosta kärsiviä potilaita, joilla oli yhä yliaktiivisen rakkon aiheuttamia oireita, tai joille antikolinerginen lääkitys aiheutti haittavaikutuksia. Potilaita hoidettiin joko 100 U BOTOX[®]-annoksella (557 potilasta) tai plasebolla (548 potilasta), jotka injisoitiin rakkon detrusor-lihakseen, ja heitä seurattiin 12 viikon ajan. 12 viikon jälkeen potilaat saattoivat pyytää lisää hoitoa, ja viikon 12 jälkeen kaikki potilaat (myös ne, joita oli aiemmin hoidettu plasebolla) saivat 100 U BOTOX[®]-hoitoa. Hoidon jälkeen viikolla 12 päivittäiset virtsankarkailukerrat olivat vähentyneet enemmän BOTOX[®]-saaneilla potilailla kuin plasebo saaneilla (51 % vähemmän BOTOX[®]-saaneilla vs. 15 % plasebo saaneilla potilailla). Samoin olivat vähentyneet tarve mennä kylpyhuoneeseen virtsaamaan (18 % vs. 1 %), pakottava virtsaamistarve (36 % vs. 9 %) ja nukkuessa tapahtuva virtsankarkailu (23 % vs. 4 %). BOTOX[®]-potilailla myös rakkon kyky säilyttää virtsaa oli parantunut enemmän kuin plasebolla hoidetuilla potilailla.

9.22 Glabellaariurteet (pystysuorat rypyt kulmakarvojen välissä otsaa rypistettäessä) ja silmäkulmien rypyt (naurunrypyt)

Glabellaariurteet (pystysuorat rypyt kulmakarvojen välissä): Kahdessa tutkimuksessa (191622-010, 191622-023) potilaita, joilla oli kohtalaisen vaikeita tai vaikeita pystysuoria otsaryppyjä, hoidettiin joko BOTOX[®]-annoksella 20 U (405 potilasta) tai plasebolla (132 potilasta). Tutkimuksia tekevät lääkärit arvioivat, että otsaryppyjen vaikeusaste väheni plaseboon verrattuna merkittävästi 120 päivään saakka BOTOX[®]-ryhmässä, ja vaste nähtiin 80 %:lla potilaista BOTOX[®]-ryhmässä 30 päivää injektion jälkeen verrattuna plasebolla hoidettuihin, joilla vaste nähtiin 3 %:lla potilaista. Edelleen, 30 päivän kuluttua hoidosta 89 % BOTOX[®]-hoitetuista ja 7 % plasebolla hoidetuista potilaista oli sitä mieltä että rypyt olivat lievittyneet kohtalaisesti tai hyvin. Näiden tutkimusten päättymisen jälkeen potilailla oli mahdollisuus osallistua pitkäaikais-jatkotutkimukseen 191622-018 ja saada toistetuksi BOTOX[®]-hoitoja 120 päivän välein. (Ensimmäisissä kahdessa tutkimuksessa plasebo saaneet potilaat siirrettiin pitkäaikaistutkimukseen BOTOX[®]-ryhmään.)

Silmäkulmien rypyt (naurunrypyt): Kahdessa tutkimuksessa (191622-098, 191622-099) potilaita, joilla oli keskivaikeita tai vaikeita silmäkulmien ryppejä, hoidettiin joko BOTOX[®]-annoksella 24 U (528 potilasta) tai plasebolla (529 potilasta). Tutkimuksessa 191622-099 hoidettiin lisäksi 305 potilaalla sekä silmäkulmien ryppejä että pystysuoria otsaryppyjä annoksella 44 U BOTOX[®]-hoitoa. Kahden hoitokerran jälkeen ja tutkimuksen 191622-099 päättymisen jälkeen potilaat saattoivat siirtyä pitkäaikais-jatkotutkimukseen 191622-104 (Ensimmäisessä tutkimuksessa plasebo saaneet siirrettiin saamaan BOTOX[®]-hoitoa tai plasebo pitkäaikaistutkimukseen.). Kun lääkäri ja potilas arvioivat silmäkulmien ryppejen vaikeutta maksimaalisen hymyn yhteydessä, BOTOX[®]-hoitetuista merkittävästi suuremmalla osalla arvio oli 'ei lainkaan' tai 'lievä' kuin plasebohoidetuilla.

9.23 Kroonisen migreenin esto (profylaksia)

Kahdessa 56 viikon tutkimuksessa (191622-079, 191622-080) kaikkiaan 1384 aikuista hoidettiin joko 155 U - 195 U BOTOX[®]-annoksilla tai plasebolla kahdella 12 viikon välein tapahtuvalla hoitokerralla.

Sen jälkeen he saattoivat saada vielä 3 kertaa BOTOX[®]-injektioita, eli korkeintaan 5 injektioita. (Plaseboa kaksi ensimmäistä kertaa saaneet potilaat siirrettiin saamaan BOTOX[®]-ia viimeisillä kolmella hoitokerralla.) Potilaat saivat ottaa päänsärkylääkkeitä (kuten aspiriinia tai parasetamolia), jos heillä oli äkillinen päänsärky. BOTOX[®]-hoitoa saaneilla potilailla päänsärkypäivät, keskimääräinen kohtalaisten/vaikeiden päänsärkypäivien lukumäärä ja päänsärkypäivien aikana olleet päänsärkytunnit vähenivät 50 %. Päänsärkytestien tulokset ja elämänlaatukyselyt osoittivat, että BOTOX[®]-in vaikutus kesti kauan ja se paransi potilaiden toimintaa ja elinvoimaisuutta, vähensi psykologista räsitystä ja paransi kaikkiaan elämänlaatua.

VI.2.3 BOTOX[®]-hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Ei oleellinen

VI.2.4 Yhteenvedo BOTOX[®]-hoitojen turvallisuustiedoista

Taulukko 9–51 Tärkeät tunnistetut BOTOX[®]-in riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Kaikki käyttöaiheet		
Allergiset reaktiot (Yliherkkyysoireet)	Allergisia reaktioita on ilmoitettu harvoin. Oireet esiintyvät tavallisesti pian pistoksen jälkeen, ja ne voivat vaihdella lievistä reaktioista, kuten nokkosrokko, vaikeampiin reaktioihin, kuten kasvojen tai kurkun turpoaminen, hengityksen vinkuminen, heikotus, hengenahdistus tai vaikeat iho-oireet. Joissakin tapauksissa vaikeat reaktiot voivat olla henkeä uhkaavia. Kuolemaan johtaneesta anafylaksiasta (äärimmäisen voimakas allerginen reaktio) on yksi ilmoitus; ei tiedetä, johtuiko potilaan reaktio BOTOX [®] -ista, lidokaiinista tai jostakin muusta lääkkeestä.	Kyllä. Valmisteyhteenvedon tiedoissa sanotaan, että BOTOX [®] -ia ei pidä käyttää potilaille, jotka ovat allergisia (yliherkkiä) tyyppin A botuliinitoksiinille tai BOTOX [®] -in muille aineosille (ihmisen albumiini ja natriumkloridi). On myös yleisesti tiedossa, että potilailla, joilla on ollut astma, nokkosrokko tai muita lääkeaineallergioita, on tavallista suurempi riski saada lääkkeen aiheuttama allerginen reaktio.
Potilaat, joilla on hermoston sairaus joka vaikuttaa lihaksiin, kuten myasthenia gravis (MG), Lambert-Eatonin oireyhtymä, amyotrofinen lateraaliskleroosi (Lou Gehrigin tauti) tai motorinen neuropatia (missä lihakset eivät toimi kunnolla hermoihin liittyvien ongelmien takia) (Olemassa olevat)	Lääketieteellisessä kirjallisuudessa on joitakin raportteja, joiden mukaan aikaisempaa hermo-lihas-sairautta sairastavilla potilailla haittavaikutukset voivat olla tavallista vaikeampia, erityisesti nielemisvaikeus (dysfagia) ja hengitysvaikeudet.	Kyllä. BOTOX [®] -in valmisteyhteenvedossa varoitetaan siitä, että haittavaikutukset voivat olla tavallista vaikeampia potilailla, joilla on ennestään hermoihin ja lihaksiin liittyviä häiriöitä, ja kehoitetaan olemaan äärimmäisen varovaisia, jos BOTOX [®] -ia käytetään näille potilaille. Vakavien

neuromuskulaariset sairaudet)		haittavaikutusten vaaraa voidaan mahdollisesti pienentää käyttämällä pienintä mahdollista annosta ja joissakin tapauksissa antamalla pistos erityisen tarkasti käyttäen lääketieteellistä laitetta, 'elektromyografialaitteistoa', joka auttaa ohjaamaan pistoksia.
Resistenssin kehittyminen BOTOX [®] in hyödyllisille vaikutuksille (immunogeenisyys, lääkeresistenssi ja vasta-aineiden muodostuminen)	Jos BOTOX [®] ia annetaan liian usein tai annos on liian suuri, elimistö voi tuottaa vasta-aineita, jotka voivat vähentää BOTOX [®] in hyödyllisiä vaikutuksia. Haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä, vaikka hyödylliset vaikutukset vähenevät.	Kyllä. BOTOX [®] in valmisteyhteenvedossa suositellaan lääkäreitä käyttämään pienempiä mahdollisia annoksia ja niin harvoin kuin mahdollista.
BOTOX [®] in leviäminen kauas pistospaikasta (Toksiinin leviäminen kauas pistospaikasta)	Kaukana pistospaikasta (paikoista) esiintyviä haittavaikutuksia on ilmoitettu hyvin harvoin. Niitä ovat lihasteikkous, ummetus, virtsaamiskyvyttömyys, nielemisvaikeus, ruoan tai juoman joutuminen vahingossa keuhkoihin (henkitorven kautta) eikä mahaan, mikä joissakin tapauksissa voi aiheuttaa keuhkokuumetta. Potilaan riski on tavallista suurempi, jos käytetään suositeltua suurempia annoksia.	Kyllä. BOTOX [®] in valmisteyhteenvedossa suositellaan lääkäreitä käyttämään pienempiä mahdollisia annoksia, ja joissakin tapauksissa suositellaan käytettäväksi lääketieteellistä laitetta, 'elektromyografialaitteistoa', joka auttaa paikallistamaan pistoksen paikan mahdollisimman tarkasti.
Neurologiset (tai hermoston häiriöihin liittyvät) käyttöaiheet		
Nielemisvaikeus (dysfagia) potilailla, joita hoidetaan servikaalisen dystonian (niskan/pään epänormaalit liikkeet) tai kroonisen migreenin vuoksi (Dysfagia servikaalinen dystonia- ja krooninen migreeni –potilailla)	Nielemisvaikeus (dysfagia) on hyvin yleinen haittavaikutus potilailla, jotka saavat pistoksia olkapäiden ja niskan lihaksiin. Se voi aiheuttaa potilaan kieltäytymisen syömästä ja juomasta, ja potilasta täytyy ruokkia letkulla, kunnes ongelma lievittyy. Se voi johtaa myös vaikeampiin tiloihin, kuten keuhkokuumeeseen, joka johtuu ruoan tai juoman joutumisesta keuhkoihin (henkitorven kautta) eikä mahaan. Suurin nielemisvaikeuksien kehittymisen vaara on potilailla, joilla on jo ennestään nielemisvaikeutta aiheuttava sairaus, pienet niskalihakset, tai jotka saavat pistoksia niskan molemmille puolille ja potilailla, jotka saavat suositeltuja suurempia annoksia.	Kyllä. BOTOX [®] in valmisteyhteenvedossa suositellaan lääkäreitä käyttämään pienempiä mahdollisia annoksia ja muistutetaan heitä vakiintuneista suositelluista maksimiannoksista.
Migreenin/päänsäryn paheneminen kroonisen migreenin vuoksi hoidettavilla potilailla (Migreenin/päänsäryn paheneminen, kontrolloimaton migreeni/päänsärky)	Kohtalaiset tai vaikeat päänsäryt ovat kroonisen migreenin hoidon yleinen haittavaikutus. Ajoittaiset päänsäryt ja migreenit kuuluvat myös kroonisen migreenin tavalliseen kulkuun. Niitä voi esiintyä myös, jos potilas käyttää	Ei.

kroonisen migreenin hoidossa)	liikaa itsehoidon kipulääkkeitä.	
Virtsarakon toiminnanhäiriöihin liittyvät käyttöaiheet		
Virtsatieinfektio (UTI) potilailla, jotka saavat pistoksia rakon seinämään yliaktiivisesta tai 'neurogeenisestä' rakosta johtuvan virtsankarkailun (virtsainkontinenssin) hoitamiseksi (neurogeeninen tarkoittaa hermoston sairaudesta tai häiriöstä, kuten myasthenia graviksesta tai selkäydinvammasta johtuva) (Virtsatieinfektio potilailla, joilla on virtsainkontinenssia aiheuttava rakon toiminnan häiriö)	Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin BOTOX [®] ia virtsankarkailun hoidossa, virtsatieinfektiot olivat yleisempiä BOTOX [®] illa kuin plasebolla hoidetuilla potilailla. Lievät tai kohtalaiset virtsatieinfektiot (pääasiassa rakon infektiot) olivat tavallisempia kuin vaikeat virtsatieinfektiot (munuaisten infektiot). Potilaat, joilla on rakon tyhjentämisen vaikeus ('virtsaretentio'), ovat tavallista alttiimpia saamaan virtsatieinfektion.	Kyllä. BOTOX [®] in valmisteyhteenvedossa suositellaan, että potilaita ei pidä hoitaa BOTOX [®] illa, jos heillä on virtsatieinfektio. Siellä sanotaan myös, että potilaiden pitäisi saada antibiootteja 1-3 päivää ennen hoitoa, hoitopäivänä ja 1-3 päivää hoidon jälkeen.
Kyvyttömyys tyhjentää rakkoo ('virtsaretentio') potilailla, jotka saavat pistoksia rakon seinämään yliaktiivisesta tai 'neurogeenisestä' rakosta johtuvan virtsankarkailun (virtsainkontinenssin) hoitamiseksi (neurogeeninen tarkoittaa hermoston sairaudesta tai häiriöstä, kuten myasthenia graviksesta tai selkäydinvammasta johtuva) (Virtsaretentio potilailla, joilla on virtsainkontinenssia aiheuttava rakon toiminnan häiriö)	Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin BOTOX [®] ia virtsankarkailun hoidossa, virtsaretentio oli yleisempi BOTOX [®] illa kuin plasebolla hoidetuilla potilailla. Lievä tai kohtalainen virtsaretentio oli tavallisempaa kuin vaikea virtsaretentio. Virtsarakon katetrointi rakon tyhjentämiseksi oli tavallinen hoito. Potilaat, jotka eivät kykene luonnollisesti tyhjentämään rakkoo täysin, ja erityisesti ne jotka aloittavat katetroinnin rakon tyhjentämiseksi, ovat alttiita virtsatieinfektioille (ensisijaisesti virtsarakon infektiolle).	Kyllä. BOTOX [®] in valmisteyhteenvedossa suositellaan, että potilaita ei pidä hoitaa BOTOX [®] illa, jos heillä jää virtsaa rakkoon, mutta he eivät rutiininomaisesti käytä katetria rakon tyhjentämiseen. Jos BOTOX [®] ia käytetään virtsankarkailun hoitoon potilailla, jotka eivät käytä katetria rakon tyhjentämiseen, suositellaan että potilaat tapaavat lääkärin tietyin väliajoin (aluksi 2 viikkoa hoidon jälkeen ja enimmillään 12 viikkoa hoidon jälkeen) rakkoon jääneen virtsan mittaamista varten ja sen arvioimiseksi, tarvitseeko potilaan aloittaa/tihentää katetrisointia.
Kasvojen yläosan ryppyihin liittyvät käyttöaiheet		
Silmäluomen roikkuminen sen jälkeen, kun on hoidettu pistoksilla maksimaalisessa otsan rypistyksessä nähtäviä pystysuoria ryppyjä kulmakarvojen välissä, tai silmäkulmassa maksimaalisen hymyn yhteydessä nähtäviä viuhkamaisia ryppyjä, kun niitä on hoidettu yksinään tai samanaikaisesti kuin kulmakarvojen välissä otsaa maksimaalisesti rypistettäessä nähtäviä ryppyjä. (Silmäluomen ptoosi hyväksytyissä kasvojen yläosan ryppyjen hoidon käyttöaiheissa)	Silmäluomen roikkuminen, mikä voi olla yhteydessä pistostekniikkaan, sopii VISTABELin paikallisia lihaksia rentouttavaan vaikutukseen.	Kyllä. Valmisteyhteenvedossa annetaan pistoksen antamisesta ohjeet, joilla pyritään vähentämään silmäluomen roikkumisen vaaraa.

Taulukko 9–52 Tärkeitä mahdollisia BOTOX[®]in käyttöön liittyviä riskejä

Riski	Mitä tiedetään
Kaikki käyttöaiheet	
Guillain-Barrén oireyhtymä	Guillain-Barrén oireyhtymä on häiriö, missä elimistön

	<p>immuunijärjestelmä hyökkää ääreishermoston joihinkin osiin. Tämän taudin oireita ovat eriateinen heikkous tai pistelevät tuntemukset jaloissa, käsissä ja/tai vartalossa. BOTOX[®]in käytön jälkeen ilmeneviä Guillain-Barrén oireyhtymiä on ilmoitettu vain satunnaisesti. Tällä hetkellä ei ole näyttöä siitä, että BOTOX[®]-hoito suurentaisi Guillain-Barrén oireyhtymän vaaraa.</p>
<p>Multippeli skleroosin (MS) paheneminen potilailla, jotka saavat pistoksia rakon seinämään estämään virtsankarkailua ('virtsainkontinenssi'), joka johtuu 'neurogeenisesta' rakosta (neurogeeninen tarkoittaa hermoston sairaudesta tai häiriöstä, kuten myasthenia graviksesta tai selkäydinvammasta johtuva).</p> <p>(Multippeli skleroosin paheneminen)</p>	<p>Minkä tahansa sairauden kohdalla potilas voi ajoittain kokea sairauden pahenemisvaiheita, ja tämä koskee myös MS:ia. Todellinen MS:n paheneminen on ennalta arvaamaton tapahtuma ja se tapahtuu useimmiten varoittamatta. BOTOX[®]in vaikutusmekanismista johtuen on epätodennäköistä, että BOTOX[®] yksinään aiheuttaisi potilaan MS:n pahenemisen.</p> <p>MS-potilailla voi kuitenkin esiintyä infektion, kuumuuden tai stressin aiheuttamaa 'pseudopahenemista' ('jäljitelmä-paheneminen'). Koska BOTOX[®]illa hoidetuilla MS-potilailla on tavallista suurempi vaara saada virtsatieinfektioita, on mahdollista että virtsatieinfektiot laukaisevat MS:n 'pseudopahenemista'.</p>
<p>Mahdollinen lääkitysvirhe, 200 U injektiopullon väärinkäytöstä johtuva yliannos (<i>niissä maissa missä 200 U injektiopullo on saatavana</i>)</p>	<p>BOTOX[®] on pakattu erikokoisiin injektiopulloihin (pieniä lasisäiliöitä) (50 U injektiopullo, 100 U injektiopullo ja 200 U injektiopullo). On mahdollista, että lääkäri voi vahingossa antaa yliannoksen potilaalle, jos hän ottaa BOTOX[®]ia 200 U injektiopullosta pienempien pullojen sijasta.</p>
<p>Yhteisvaikutus lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa BOTOX[®]in vaikutuksen voimistumisen liialliseksi</p> <p>(Yhteisvaikutus muiden neuromuskulaariseen liitokseen vaikuttavien aineiden kanssa)</p>	<p>Jos BOTOX[®]in kanssa käytetään samanaikaisesti tiettyjä lääkkeitä, kuten antibiootteja (infektion hoitoon), hermostoon vaikuttavia tai lihaksia rentouttavia lääkkeitä, ne voivat mahdollisesti aiheuttaa BOTOX[®]in vaikutusten liiallista voimistumista, kuten liiallista lihasheikkoutta.</p>
<p>Yhteisvaikutus botuliinitoksiinia sisältävän (BOTOX[®]in vaikuttava aine) lääkkeen kanssa, annettuna samaan aikaan tai useiden kuukausien aikana</p> <p>(Yhteisvaikutus botuliinitoksiinin eri serotyypin kanssa, annettuna samaan aikaan tai useiden kuukausien aikana)</p>	<p>On useita muita, muiden lääkeyritysten kuin Allerganin, botuliinitoksiinia vaikuttavana aineena sisältäviä lääkkeitä. Muilla botuliinitoksiinivalmisteilla on samanlaisia vaikutuksia kuin BOTOX[®]illa, joten jos niitä annetaan liian pian yhtäaikaan, potilas voi mahdollisesti kokea liian voimakkaita BOTOX[®]in vaikutuksia, kuten liiallista lihasheikkoutta.</p>
Virtsarakon toiminnanhäiriöihin liittyvät käyttöaiheet	
<p>Munuaisten infektio ('pyelonefriitti') potilailla, jotka saavat pistoksia rakon seinämään estämään virtsankarkailua ('virtsainkontinenssi'), joka johtuu 'neurogeenisesta' rakosta (neurogeeninen tarkoittaa hermoston sairaudesta tai häiriöstä, kuten myasthenia graviksesta tai selkäydinvammasta johtuva).</p> <p>(Pyelonefriitti potilailla, joilla on rakon toiminnanhäiriöitä, joihin liittyy virtainkontinenssi)</p>	<p>On mahdollista, että virtsarakon infektiot pahenevat ja leviävät muualle virtsateihin, erityisesti munuaisiin. Pyelonefriittiä oli harvoin kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin BOTOX[®]ia virtsankarkailun hoidossa. Vaikeaa pyelonefriittiä nähtiin vain neurogeenisen detrusorlihaksen yliaktiivisuus (NDO)-tutkimuksissa. NDO-tutkimuksissa pyelonefriittiä ilmoitettiin yhtä paljon BOTOX[®]illa ja plasebolla hoidetuilla potilailla. Yliaktiivisen rakon tutkimuksissa keskivaikeaa pyelonefriittiä ilmoitettiin yhdellä potilaalla BOTOX[®]-ryhmässä eikä kenelläkään plaseboryhmässä.</p>
Neurologiset (tai hermoston häiriöihin liittyvät) käyttöaiheet	
<p>Niiden aikuisten potilaiden kaatuilu, joilla on aivohalvauksen jälkeen pysyviä nilkan lihaskouristuksia</p> <p>(Niiden potilaiden kaatuilu, joilla on aivohalvauksen jälkeen nilkan fokaalista spastisuutta)</p>	<p>Lääkäri arvioi, onko tämä hoito sopivaa potilaalle, joiden kaatuminen voi olla tavallista todennäköisempää.</p>

Taulukko 9–53 BOTOX[®] iin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Riski	Mitä tiedetään
Kaikki käyttöaiheet	
Raskaus	BOTOX [®] in vaikutuksia sikiöön raskauden aikana ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. BOTOX [®] in käytöstä raskauden aikana tehtyjä ilmoituksia on kuitenkin seurattu tarkkaan. Tähän mennessä ei ole havaittu mitään yhteyttä BOTOX [®] in ja raskauteen kohdistuvien haittatapahtumien, synnyntäisten epämuodostumien tai spontaanien aborttien välillä. Valmisteyhteenvedossa suositellaan, että BOTOX [®] ia ei pitäisi käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selvästi tarpeellista.
Rintaruokinta (Imetys)	BOTOX [®] in vaikutuksia imeväisiin ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tiedetä onko BOTOX [®] ia rintamaidossa. BOTOX [®] in käytöstä rintaruokinnan aikana tehtyjä ilmoituksia on kuitenkin seurattu tarkkaan. Tähän mennessä ei ole havaittu mitään yhteyttä BOTOX [®] in ja rintamaitoa saavien vauvojen haittatapahtumien välillä. Valmisteyhteenvedossa suositellaan, että BOTOX [®] ia ei pitäisi koskaan käyttää imettäville naisille.
Virtsarakon toiminnanhäiriöihin liittyvät käyttöaiheet	
Pitkäaikainen käyttö miespotilailla, jotka saavat pistoksia rakon seinämään yliaktiivisesta rakosta johtuvan virtsankarkailun ('virtsainkontinenssi') lopettamiseksi (Pitkäaikainen käyttö miehillä, joilla on yliaktiivinen rakko)	Tutkimuksissa, joissa tutkittiin BOTOX [®] ia virtsainkontinenssin hoidossa, ei ollut riittävästi miespotilaita, jotta olisi voitu määritellä onko heidän vasteensa BOTOX [®] ille erilainen kuin naispotilailla, tai onko heillä vain miehille tyyppisiä haittavaikutuksia.
Neurologiset (tai hermoston häiriöihin liittyvät) käyttöaiheet	
Käyttö potilailla, jotka saavat pistoksia lääkkeiden liikkakäytön aiheuttamaan päänsärkyyn (Käyttö potilailla, joilla on lääkkeiden liikkakäytöstä johtuva päänsärky [sekundaarinen päänsärky])	Kliinisissä tutkimuksissa BOTOX [®] in käytöstä kroonisen migreenin hoidossa ei tutkittu potilaita, jotka saivat BOTOX [®] ia lääkkeiden liikkakäytöstä johtuvan päänsärlyn hoitoon.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä BOTOX[®] in riskien minimoimiseksi

Muita riskien minimoimiseksi tehtyjä toimenpiteitä on kohdissa, joissa käsitellään seuraavia tunnettuja riskejä: yliherkkyysoireet, toksiinin leviäminen kauas pistospaikasta, dysfagia servikaalisessa dystoniassa ja kroonisessa migreenissä, virtsatieinfektiot ja virtsaretentio neurogeenisen rakon ja yliaktiivisen rakon hoidossa, mahdollinen yliannoksen vaara 200 U injektiopullon väärinkäytön yhteydessä ja puuttuva tieto raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä.

Taulukko 9–54 Allerginen reaktio (Yliherkkyys)

Riskien minimoinnin lisätoimet: potilaiden neuvominen	
Tavoite ja perustelu	Kertoa potilaille vaikeiden allergisten reaktioiden vaarasta BOTOX [®] -injektion jälkeen
Yhteenveto riskien minimoinnin lisätoimista	Potilasohjeissa (jonka lääkäri antaa potilaille) kerrotaan BOTOX [®] -hoidoista, myös mahdollisista

	haittavaikutuksista, ja kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi allergisen reaktion esiintyessä (oireina nokkosrokko, turpoaminen, myös kasvojen/kurkun turpoaminen, hengityksen vinkuminen, heikotus ja hengästyminen).
--	---

Taulukko 9–55 BOTOX[®] in leviäminen kauas pistospaikasta (toksiinin leviäminen kauas pistospaikasta)

Riskien minimoinnin lisätoimet: terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden neuvominen	
Tavoite ja perustelu	Kertoa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille toksiinin leviämisestä kauas pistospaikasta, ja tämän vaaran asianmukainen hallinta, jolla minimoidaan haitan esiintymistä ja vaikeusastetta
Yhteenveto riskien minimoinnin lisätoimista	<p>Potilasohjeissa (jotka lääkäri antaa potilaille) selitetään BOTOX[®] -hoidon mahdolliset haittavaikutukset, myös ne haitat jotka liittyvät toksiinin leviämiseen kauas pistospaikasta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kliinisiin tutkimuksiin kuuluvassa potilaan tietoon perustuvassa suostumuksessa on myös selitys toksiinin leviämisestä kauas pistospaikasta. Tämä asia on mukana kaikissa Allerganin sponsoroimissa BOTOX[®] in kliinisten tutkimusten potilaan tietoon perustuvissa suostumuksissa. Kaikkiin Allerganin sponsoroimiin tutkimuksiin osallistuvien henkilöiden täytyy ilmoittaa allekirjoituksellaan ymmärtävänsä tämän dokumentin, ja he saavat siitä kopion mukaansa. • Eurooppalaiset lääkärit saivat 'Hyvä terveydenhuollon ammattilainen' -kirjeen vuonna 2007 (kun ensimmäisen kerran havaittiin tärkeä, kaikkia botuliinitoksiinivalmisteita koskeva pistospaikasta kauas leviämisen vaara), ja myyntiin liittyvä materiaali uudistettiin sen mukaisesti, miten valmisteyhteenvedon tekstiä oli muutettu koskien toksiinin leviämistä kauas pistospaikasta. • Tutkijan dokumentaatio (Investigator Brochure) Allerganin sponsoroimissa BOTOX[®] in kliinisissä tutkimuksissa sisältää ajan tasalla olevat tiedot toksiinin laajalle leviämisestä. Tämä dokumentti on katsaus BOTOX[®] in tehoa ja turvallisuutta koskevista tiedoista, ja se on tehty ja jaettu kaikille lääkäreille, jotka osallistuvat Allerganin sponsoroimiin kliinisiin tutkimuksiin ('tutkijat'). Allergan seuraa tämän dokumentin jakelua ja kuittauksia. • Allerganin sponsoroimat koulutusohjelmat, joissa on tietoa toksiinin leviämisestä kauas pistospaikasta, ovat niiden henkilöiden saatavilla, joilla on oikeus antaa BOTOX[®] ia ('pistäjät'). Lisäksi, ennen kuin kliiniset tutkimukset alkavat, tutkijoille annetaan tutkijoiden kokouksissa koulutusta toksiinin leviämisestä kauas pistospaikasta. • Sopivissa tieteellisissä kokouksissa Allerganilla on esittelyalueet, joissa annetaan turvallisuustietoja terveydenhuollon ammattilaisille, mukaan lukien tietoa toksiinin leviämisestä kauas pistospaikasta.

Taulukko 9–56 Nielemisvaikeus (dysfagia) servikaalisen dystonian tai kroonisen migreenin vuoksi hoidettavilla potilailla

Riskien minimoinnin lisätoimet: potilaiden neuvominen	
Tavoite ja perustelu	Kertoa potilaille nielemisvaikeuksien vaarasta BOTOX [®] -hoidon jälkeen hoidettaessa servikaalista dystoniaa tai kroonista migreeniä.
Yhteenveto riskien minimoinnin lisätoimista	Potilasohjeissa (jonka lääkäri antaa potilaille) kerrotaan BOTOX [®] -hoidosta koskien servikaalista dystoniaa tai kroonista migreeniä, myös mahdollisista haittavaikutuksista, ja siitä että lääkäriin on otettava heti yhteyttä, jos on nielemisvaikeuksia.

Taulukko 9–57 Virtsatieinfektio ja rakon tyhjentämistä vaikeus (virtsaretentio) potilailla, jotka saavat BOTOX[®] -pistoksia rakon seinämään

Riskien minimoinnin lisätoimet: potilaiden neuvominen	
Tavoite ja perustelu	Kertoa potilaille virtsatieinfektion vaarasta ja kyvyttömyydestä tyhjentää rakko (virtsaretentio) potilailla, jotka saavat BOTOX [®] -pistoksia rakon seinämään estämään virtsankarkailua ('virtsainkontinenssi'), joka johtuu 'neurogeenisestä' rakosta (neurogeeninen tarkoittaa hermoston sairaudesta tai häiriöstä, kuten myasthenia graviksesta tai selkäydinvammasta johtuva).
Yhteenveto riskien minimoinnin lisätoimista	Potilasohjeissa (jonka lääkäri antaa potilaille) kerrotaan yliaktiivisen tai neurogeenisen virtsarakon BOTOX [®] -hoidosta, myös mahdollisista haittavaikutuksista, ja siitä että lääkäriin on otettava heti yhteyttä, jos on virtsatieinfektio (polttelava tunne virtsatessa ja yli 38 C kuume) tai kyvyttömyys tyhjentää virtsarakko (virtsaretentio).

Taulukko 9–58 Mahdollinen lääkitysvirhe, yliannos käytettäessä väärin 200 U injektiopulloa

Riskien minimoinnin lisätoimet: terveydenhuollon ammattilaisten neuvominen	
Tavoite ja perustelu	Kertoa terveydenhuollon ammattilaisille mahdollisesta yliannoksen vaarasta, jos käytetään väärin 200 U injektiopulloa
Yhteenveto riskien minimoinnin lisätoimista	<ul style="list-style-type: none"> • Allergian sponsoimat koulutusohjelmat, joissa on tietoa mahdollisesta yliannoksesta käytettäessä väärin 200 U injektiopulloa, ovat niiden henkilöiden saatavilla, joilla on oikeus antaa BOTOX[®] -pistoksia ('pistäjät'). Lisäksi, ennen kuin kliiniset tutkimukset alkavat, tutkijoille jotka tulevat käyttämään 200 U injektiopulloa, annetaan tutkijoiden kokouksissa samaa koulutusta. Seuraavat tiedot annetaan lääkäreille: <ul style="list-style-type: none"> o Ilmoitus, että 200 U injektiopullon -pakkaus on nyt saatavilla, mukaan lukien värillinen kuva pakkauksesta. o Sen korostaminen, että pakkauksissa on eriväriset tekstit pakkauksien erottamiseksi. o Sen korostaminen, että alumiiniset/muoviset turvasulkimet on värikoodattu eri pakkauksien erottamiseksi. o Varoitus lääkäreille tarkistaa oikea injektiopullon koko ennen pistämistä. • Valmisteyhteenveto on myös päivitetty koskien erityistä tietoa 200 U injektiopullon koosta ja kuinka sen väärinkäytöstä johtuva vahingossa tapahtuva yliannos

Taulukko 9–59 Raskaus

Riskien minimoinnin lisätoimet: kliinisten tutkijoiden ja potilaiden neuvominen	
Tavoite ja perustelu	Raskauden aikana tapahtuvan BOTOX [®] -altistuksen minimoiminen kliinisissä tutkimuksissa neuvomalla lääkäreitä, jotka tekevät tutkimuksia ('tutkijat') ja potilaita, jotka voivat tulla raskaaksi tutkimusten aikana.
Yhteenveto riskien minimoinnin lisätoimista	<ul style="list-style-type: none"> • 'Hyvä tutkija' -kirje lähetettiin kaikille aktiiville tutkijoille vuonna 2007, jossa neuvottiin että kaikissa nykyisissä ja tulevaisissa BOTOX[®]-kliinisissä tutkimuksissa naispotilaat, jotka voisivat mahdollisesti tulla tutkimuksen aikana raskaaksi, tutkitaan sen varmistamiseksi että he eivät ole raskaana ennen kuin tutkimus alkoi ja myös ennen jokaista BOTOX[®]-hoitoa. • BOTOX[®]-kliinisiin tutkimuksiin kuuluvassa potilaan tietoon perustuvassa suostumuksessa sanotaan, että kaikkien naisten, jotka saattaisivat mahdollisesti tulla raskaaksi BOTOX[®]-tutkimuksen aikana, täytyy käyttää luotettavaa ehkäisyä tutkimukseen osallistumisen aikana, ja ne jotka eivät tee niin, suljetaan pois tutkimuksesta. Tämä asia on mukana kaikissa Allerganin sponsoroimissa BOTOX[®]-kliinisten tutkimusten potilaan tietoon perustuvissa suostumuksissa. Kaikkiin Allerganin sponsoroiimiin tutkimuksiin osallistuvien henkilöiden täytyy ilmoittaa allekirjoituksellaan ymmärtävänsä tämän dokumentin, ja he saavat siitä kopion mukaansa.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma BOTOX[®]-in myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Myyntiluvan ehtona ei ole tutkimuksia.

VI.2 VISTABELin julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa VISTABELilla hoidettavien sairauksien esiintyvyydestä

9.24 Glabellaariuurteet (pystysuorat rypyt kulmakarvojen välissä otsaa rypistettäessä) ja silmäkulmien rypyt (naurunrypyt)

Yksi ensimmäisistä paikoista kasvoilla, missä ikääntyminen näkyy, on silmien ympäryys (silmäkulma, naurunryppyjen alue). On arvioitu, että 90-95 %:lla valkoihoisista naisista ja 25 %:lla aasialaisista naisista on havaittavia vaakasuoria naurunryppyjä silmäkulmissa, kun he ovat 31-40 -vuotiaita. Toinen varhainen ikääntymisen merkki on glabellaariuurteet, jotka ovat kuin 'numero 11' viivat kulmakarvojen välissä. Arviolta 70 %:lla valkoihoisista naisista ja 20 %:lla aasialaisista naisista on havaittavat pystyrypyt kulmien välissä, kun he ovat 31-40 -vuotiaita. Nämä molemmat rypputyypit esiintyvät useimmiten yhtä aikaa.

Kasvojen ikääntyminen on 'atrofian' (kehon osien kuihtuminen) ja kasvojen pyöreyyden menetyksen, luukadon, ihon vähentyneen elastisuuden (heikentynyt ihon palautumiskyky ennalleen venytyksen jälkeen) ja painovoiman seurausta. Ikääntymiseen vaikuttavat myös geneettiset tekijät sekä ympäristötekijät kuten altistuminen auringolle tai tupakansavun kemikaaleille. Kun ihon elastisuus katoaa, toistuvat ilmeet voivat muodostaa pysyviä rypyjä. Jos rypyt ovat erityisen syviä, ne voivat vaikuttaa potilaan elämänlaatuun.

VI.2.2 Yhteenveto VISTABEL-hoidon hyödyistä

9.25 Glabellaariuurteet (pystysuorat rypyt kulmakarvojen välissä otsaa rypistettäessä) ja silmäkulmien rypyt (naurunrypyt)

Glabellaariuurteet (pystysuorat rypyt kulmakarvojen välissä): Kahdessa tutkimuksessa (191622-010, 191622-023) potilaita, joilla oli kohtalaisen vaikeita tai vaikeita pystysuoria otsaryppyjä, hoidettiin joko VISTABELin annoksella 20 U (405 potilasta) tai plasebolla (132 potilasta). Tutkimuksia tekevät lääkärit arvioivat, että otsaryppyjen vaikeusaste väheni plaseboon verrattuna merkitsevästi 120 päivään saakka VISTABEL-ryhmässä, ja vaste nähtiin 80 %:lla potilaista VISTABEL-ryhmässä 30 päivää injektion jälkeen verrattuna plasebolla hoidettuihin, joilla vaste nähtiin 3 %:lla potilaista. Edelleen, 30 päivän kuluttua hoidosta 89 % VISTABELilla hoidetuista ja 7 % plasebolla hoidetuista potilaista oli sitä mieltä että rypyt olivat lievittyneet kohtalaisesti tai hyvin. Näiden tutkimusten päättymisen jälkeen potilailla oli mahdollisuus osallistua pitkäaikais-jatkotutkimukseen 191622-018 ja saada toistetusti VISTABEL-hoitoja 120 päivän välein. (Ensimmäisissä kahdessa tutkimuksessa plaseboa saaneet potilaat siirrettiin pitkäaikaistutkimukseen VISTABEL-ryhmään.)

Silmäkulmien rypyt (naurunrypyt): Kahdessa tutkimuksessa (191622-098, 191622-099) potilaita, joilla oli keskivaikeita tai vaikeita silmäkulmien rypyjä, hoidettiin

joko VISTABELin annoksella 24 U (528 potilasta) tai plasebolla (529 potilasta). Tutkimuksessa 191622-099 hoidettiin lisäksi 305 potilaalla sekä silmäkulmien ryppyjä että pystysuoria otsaryppyjä annoksella 44 U VISTABELia. Kahden hoitokerran jälkeen ja tutkimuksen 191622-099 päättymisen jälkeen potilaat saattoivat siirtyä pitkäaikais-jatkotutkimukseen 191622-104 (Ensimmäisessä tutkimuksessa plaseboa saaneet siirrettiin saamaan VISTABELia tai plaseboa pitkäaikaistutkimuksessa.). Kun lääkäri ja potilas arvioivat silmäkulmien rypyjen vaikeutta maksimaalisen hymyn yhteydessä, VISTABEL-hoidetuista merkittävästi suuremmalla osalla arvio oli 'ei lainkaan' tai 'lievä' kuin plasebohoidetuilla.

VI.2.3 VISTABEL-hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Ei oleellinen

VI.2.4 Yhteenveto VISTABEL-hoitojen turvallisuustiedoista

Taulukko 9–60 Tärkeät tunnistetut VISTABELin riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Kaikki käyttöaiheet		
Allergiset reaktiot (Yliherkkyysoireet)	Allergisia reaktioita on ilmoitettu harvoin. Oireet esiintyvät tavallisesti pian pistoksen jälkeen, ja ne voivat vaihdella lievistä reaktioista, kuten nokkosrokko, vaikeampiin reaktioihin, kuten kasvojen tai kurkun turpoaminen, hengityksen vinkuminen, heikotus, hengenahdistus tai vaikeat iho-oireet. Joissakin tapauksissa vaikeat reaktiot voivat olla henkeä uhkaavia. Kuolemaan johtaneesta anafylaksiasta (äärimmäisen voimakas allerginen reaktio) on yksi ilmoitus; ei tiedetä, johtuiko potilaan reaktio BOTOX [®] ista (sama aine kuin VISTABEL), lidokaiinista tai jostakin muusta lääkkeestä.	Kyllä. Valmisteyhteenvedon tiedoissa sanotaan, että VISTABELia ei pidä käyttää potilaille, jotka ovat allergisia (yliherkkiä) tyyppin A botuliinitoksiinille tai VISTABELin muille aineosille (ihmisen albumiini ja natriumkloridi). On myös yleisesti tiedossa, että potilaille, joilla on ollut astma, nokkosrokko tai muita lääkeaineallergioita, on tavallista suurempi riski saada lääkkeen aiheuttama allerginen reaktio.
Potilaat, joilla on hermoston sairaus joka vaikuttaa lihaksiin, kuten myashtenia gravis (MG), Lambert-Eatonin oireyhtymä, amyotrofinen lateraaliskleroosi (Lou Gehrigin tauti) tai motorinen neuropatia (missä lihakset eivät toimi kunnolla)	Lääketieteellisessä kirjallisuudessa on joitakin raportteja, joiden mukaan aikaisempaa hermo-lihas-sairautta sairastavilla potilailla haittavaikutukset voivat olla tavallista vaikeampia, erityisesti nielemisvaikeus (dysfagia) ja	Kyllä. VISTABELin valmisteyhteenvedossa varoitetaan siitä, että haittavaikutukset voivat olla tavallista vaikeampia potilaille, joilla on ennestään hermoihin ja lihaksiin liittyviä häiriöitä, ja kehoitetaan olemaan äärimmäisen varovaisia, jos

hermoihin liittyvien ongelmien takia) (Olemassa olevat neuromuskulaariset sairaudet)	hengitysvaikeudet.	VISTABELia käytetään näille potilaille. Vakavien haittavaikutusten vaaraa voidaan mahdollisesti pienentää käyttämällä pienintä mahdollista annosta ja joissakin tapauksissa antamalla pistos erityisen tarkasti käyttäen lääketieteellistä laitetta, 'elektromyografialaitteisto', joka auttaa ohjaamaan pistoksia.
Resistenssin kehittyminen VISTABELin hyödyllisille vaikutuksille (immunogeenisyys, lääkeresistenssi ja vasta-aineiden muodostuminen)	Jos VISTABELia annetaan liian usein tai annos on liian suuri, elimistö voi tuottaa vasta-aineita, jotka voivat vähentää VISTABELin hyödyllisiä vaikutuksia. Haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä, vaikka hyödylliset vaikutukset vähenevät.	Kyllä. VISTABELin valmisteyhteenvedossa suositellaan lääkäreitä käyttämään pienimpiä mahdollisia annoksia ja niin harvoin kuin mahdollista.
VISTABELin leviäminen kauas pistospaikasta (Toksiinin leviäminen kauas pistospaikasta)	Kaukana pistospaikasta (paikoista) esiintyviä haittavaikutuksia on ilmoitettu hyvin harvoin. Niitä ovat lihasheikkous, ummetus, virtsaamiskyvyttömyys, nielemisvaikeus, ruoan tai juoman joutuminen vahingossa keuhkoihin (henkitorven kautta) eikä mahaan, mikä joissakin tapauksissa voi aiheuttaa keuhkokuumetta. Potilaan riski on tavallista suurempi, jos käytetään suositeltua suurempia annoksia.	Kyllä. VISTABELin valmisteyhteenvedossa suositellaan lääkäreitä käyttämään pienimpiä mahdollisia annoksia, ja joissakin tapauksissa suositellaan käytettäväksi lääketieteellistä laitetta, 'elektromyografialaitteisto', joka auttaa paikallistamaan pistoksen paikan mahdollisimman tarkasti.
Kasvojen yläosan ryppyihin liittyvät käyttöaiheet		
Silmäluomen roikkuminen sen jälkeen, kun on hoidettu pistoksilla maksimaalisessa otsan rypistyksessä nähtäviä pystysuoria ryppyjä kulmakarvojen välissä, tai silmäkulmassa maksimaalisen hymyn yhteydessä nähtäviä viuhkamaisia ryppyjä, kun niitä on hoidettu yksinään tai samanaikaisesti kuin kulmakarvojen välissä otsaa maksimaalisesti - rypistettäessä nähtäviä ryppyjä.	Silmäluomen roikkuminen, mikä voi olla yhteydessä pistostekniikkaan, sopii VISTABELin paikallisia lihaksia rentouttavaan vaikutukseen.	Kyllä. Valmisteyhteenvedossa annetaan pistoksen antamisesta ohjeet, joilla pyritään vähentämään silmäluomen roikkumisen vaaraa.

(Silmäluomen ptoosi hyväksytyissä kasvojen yläosan ryppyjen hoidon käyttöaiheissa)		
--	--	--

Taulukko 9–61 Tärkeitä mahdollisia VISTABELin käyttöön liittyviä riskejä

Riski	Mitä tiedetään
Kaikki käyttöaiheet	
Guillain-Barrén oireyhtymä	Guillain-Barrén oireyhtymä on häiriö, missä elimistön immuunijärjestelmä hyökkää ääreishermoston joihinkin osiin. Tämän taudin oireita ovat eriateinen heikkous tai pistelevät tuntemukset jaloissa, käsissä ja/tai vartalossa. BOTOX [®] in käytön jälkeen ilmeneviä Guillain-Barrén oireyhtymiä on ilmoitettu vain satunnaisesti. Tällä hetkellä ei ole näyttöä siitä, että BOTOX [®] -hoito suurentaisi Guillain-Barrén oireyhtymän vaaraa.
Multippeli skleroosin (MS) paheneminen potilailla, jotka saavat pistoksia rakon seinämään estämään virtsankarkailua ('virtsainkontinenssi'), joka johtuu 'neurogeenisestä' rakosta (neurogeeninen tarkoittaa hermoston sairaudesta tai häiriöstä, kuten myasthenia graviksesta tai selkäydinvammasta johtuva). (Multippeli skleroosin paheneminen)	Minkä tahansa sairauden kohdalla potilas voi ajoittain kokea sairauden pahenemisvaiheita, ja tämä koskee myös MS:ia. Todellinen MS:n paheneminen on ennalta arvaamaton tapahtuma ja se tapahtuu useimmiten varoittamatta. BOTOX [®] in vaikutusmekanismista johtuen on epätodennäköistä, että BOTOX [®] yksinään aiheuttaisi potilaan MS:n pahenemisen. MS-potilailla voi kuitenkin esiintyä infektion, kuumuuden tai stressin aiheuttamaa 'pseudopahenemista' ('jäljitelmä-paheneminen'). Koska BOTOX [®] illa hoidetuilla MS-potilailla on tavallista suurempi vaara saada virtsatieinfektioita, on mahdollista että virtsatieinfektiot laukaisevat MS:n 'pseudopahenemista'.
Yhteisvaikutus lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa VISTABELin vaikutuksen voimistumisen liialliseksi (Yhteisvaikutus muiden neuromuskulaariseen liitokseen vaikuttavien aineiden kanssa)	Jos VISTABELin kanssa käytetään samanaikaisesti tiettyjä lääkkeitä, kuten antibiootteja (infektion hoitoon), hermostoon vaikuttavia tai lihaksia rentouttavia lääkkeitä, ne voivat mahdollisesti aiheuttaa VISTABELin vaikutusten liiallista voimistumista, kuten liiallista lihasheikkoutta.
Yhteisvaikutus botuliinitoksiinia sisältävän (VISTABELin vaikuttava aine) lääkkeen kanssa, annettuna samaan aikaan tai useiden kuukausien aikana (Yhteisvaikutus botuliinitoksiinin eri serotyyppien kanssa, annettuna samaan aikaan tai useiden kuukausien aikana)	On useita muita, muiden lääkeyritysten kuin Allerganin, botuliinitoksiinia vaikuttavana aineena sisältäviä lääkkeitä. Muilla botuliinitoksiinivalmisteilla on samanlaisia vaikutuksia kuin VISTABELilla, joten jos niitä annetaan liian pian yhtäaikaaisesti, potilas voi mahdollisesti kokea liian voimakkaita VISTABELin vaikutuksia, kuten liiallista lihasheikkoutta.

Taulukko 9–62 VISTABELiin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Riski	Mitä tiedetään
Kaikki käyttöaiheet	

Raskaus	VISTABELin vaikutuksia sikiöön raskauden aikana ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. VISTABELin käytöstä raskauden aikana tehtyjä ilmoituksia on kuitenkin seurattu tarkkaan. Tähän mennessä ei ole havaittu mitään yhteyttä VISTABELin ja raskauteen kohdistuvien haittatapahtumien, synnynäisten epämuodostumien tai spontaanien aborttien välillä. Valmisteyhteenvedossa suositellaan, että VISTABELia ei pitäisi käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selvästi tarpeellista.
Rintaruokinta (Imetys)	VISTABELin vaikutuksia imeväisiin ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, eikä tiedetä onko VISTABELia rintamaidossa. VISTABELin käytöstä rintaruokinnan aikana tehtyjä ilmoituksia on kuitenkin seurattu tarkkaan. Tähän mennessä ei ole havaittu mitään yhteyttä VISTABELin ja rintamaitoa saavien vauvojen haittatapahtumien välillä. Valmisteyhteenvedossa suositellaan, että VISTABELia ei pitäisi koskaan käyttää imettäville naisille.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä VISTABELin riskien minimoimiseksi

Muita riskien minimoimiseksi tehtyjä toimenpiteitä on kohdissa, joissa käsitellään seuraavia tunnettuja riskejä: yliherkkyysoireet, toksisiin leviämisen kauas pistospaikasta ja puuttuva tieto raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä.

Taulukko 9–63 Allerginen reaktio (Yliherkkyys)

Riskien minimoinnin lisätoimet: potilaiden neuvominen	
Tavoite ja perustelu	Kertoa potilaille vaikeiden allergisten reaktioiden vaarasta VISTABEL-injektion jälkeen
Yhteenveto riskien minimoinnin lisätoimista	Potilasohjeissa (jonka lääkäri antaa potilaille) kerrotaan VISTABEL-hoidoista, myös mahdollisista haittavaikutuksista, ja kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi allergisen reaktion esiintyessä (oireina nokkosrokko, turpoaminen, myös kasvojen/kurkun turpoaminen, hengityksen vinkuminen, heikotus ja hengästyminen).

Taulukko 9–64 VISTABELin leviäminen kauas pistospaikasta (toksiinin leviäminen kauas pistospaikasta)

Riskien minimoinnin lisätoimet: terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden neuvominen	
Tavoite ja perustelu	Kertoa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille toksiinin leviämisestä kauas pistospaikasta, ja tämän vaaran asianmukainen hallinta, jolla minimoidaan haitan esiintymistä ja vaikeusastetta

<p>Yhteenveto riskien minimoinnin lisätoimista</p>	<p>Potilasohjeissa (jotka lääkäri antaa potilaille) selitetään VISTABEL-hoidon mahdolliset haittavaikutukset, myös ne haitat jotka liittyvät toksiiniin leviämiseen kauas pistospaikasta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kliinisiin tutkimuksiin kuuluvassa potilaan tietoon perustuvassa suostumuksessa on myös selitys toksiiniin leviämisestä kauas pistospaikasta. Tämä asia on mukana kaikissa Allerganin sponsoroimissa VISTABELin kliinisten tutkimusten potilaan tietoon perustuvissa suostumuksissa. Kaikkiin Allerganin sponsoroiimiin tutkimuksiin osallistuvien henkilöiden täytyy ilmoittaa allekirjoituksellaan ymmärtävänsä tämän dokumentin, ja he saavat siitä kopion mukaansa. • Eurooppalaiset lääkärit saivat 'Hyvä terveydenhuollon ammattilainen' -kirjeen vuonna 2007 (kun ensimmäisen kerran havaittiin tärkeä, kaikkia botuliinitoksiinivalmisteita koskeva pistospaikasta kauas leviämisen vaara), ja myyntiin liittyvä materiaali uudistettiin sen mukaisesti, miten valmisteyhteenvedon tekstiä oli muutettu koskien toksiiniin leviämistä kauas pistospaikasta. • Tutkijan dokumentaatio (Investigator Brochure) Allerganin sponsoroimissa VISTABELin kliinisissä tutkimuksissa sisältää ajan tasalla olevat tiedot toksiiniin laajalle leviämisestä. Tämä dokumentti on katsaus VISTABELin tehoa ja turvallisuutta koskevista tiedoista, ja se on tehty ja jaettu kaikille lääkäreille, jotka osallistuvat Allerganin sponsoroiimiin kliinisiin tutkimuksiin ('tutkijat'). Allergan seuraa tämän dokumentin jakelua ja kuittauksia. • Allerganin sponsoroimat koulutusohjelmat, joissa on tietoa toksiiniin leviämisestä kauas pistospaikasta, ovat niiden henkilöiden saatavilla, joilla on oikeus antaa VISTABELia ('pistäjät'). Lisäksi, ennen kuin kliiniset tutkimukset alkavat, tutkijoille annetaan tutkijoiden kokouksissa koulutusta toksiiniin leviämisestä kauas pistospaikasta. • Sopivissa tieteellisissä kokouksissa Allerganilla on esittelyalueet, joissa annetaan turvallisuustietoja terveydenhuollon ammattilaisille, mukaan lukien tietoa toksiiniin leviämisestä kauas pistospaikasta.
--	--

Taulukko 9–65 Raskaus

Riskien minimoinnin lisätoimet: kliinisten tutkijoiden ja potilaiden neuvominen	
<p>Tavoite ja perustelu</p>	<p>Raskauden aikana tapahtuvan VISTABEL-altistuksen minimoiminen kliinisissä tutkimuksissa neuvomalla lääkäreitä, jotka tekevät tutkimuksia ('tutkijat') ja potilaita, jotka voivat tulla raskaaksi tutkimusten aikana.</p>
<p>Yhteenveto riskien minimoinnin lisätoimista</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 'Hyvä tutkija' -kirje lähetettiin kaikille aktiiveille tutkijoille vuonna 2007, jossa neuvottiin että

	<p>kaikissa nykyisissä ja tulevissa VISTABELin kliinisissä tutkimuksissa naispotilaat, jotka voisivat mahdollisesti tulla tutkimuksen aikana raskaaksi, tutkitaan sen varmistamiseksi että he eivät ole raskaana ennen kuin tutkimus alkoi ja myös ennen jokaista VISTABEL-hoitoa.</p> <p>•VISTABELin kliinisiin tutkimuksiin kuuluvassa potilaan tietoon perustuvassa suostumuksessa sanotaan, että kaikkien naisten, jotka saattaisivat mahdollisesti tulla raskaaksi VISTABEL-tutkimuksen aikana, täytyy käyttää luotettavaa ehkäisyä tutkimukseen osallistumisen aikana, ja ne jotka eivät tee niin, suljetaan pois tutkimuksesta. Tämä asia on mukana kaikissa Allerganin sponsoroimissa VISTABELin kliinisten tutkimusten potilaan tietoon perustuvissa suostumuksissa. Kaikkiin Allerganin sponsoroimiin tutkimuksiin osallistuvien henkilöiden täytyy ilmoittaa allekirjoituksellaan ymmärtävänsä tämän dokumentin, ja he saavat siitä kopion mukaansa.</p>
--	---

VI.2.6 Kehityssuunnitelma VISTABELin myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Myyntiluvan ehtona ei ole tutkimuksia.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Taulukko 9-66 Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
EU-RMP v7.3	Lokakuu-2014	Ei uusia turvallisuustietoja	Viitejäsenvaltion (Irlanti) version 7.2 arvioinnin aikana esittämien vaatimusten päivitys (EU worksharing procedure IE/H/xxxx/WS/006)
EU-RMP v7.3	Syyskuu-2014	Ei uusia turvallisuustietoja	Viitejäsenvaltion (Irlanti) ja osallistuvien jäsenvaltioiden (Ranska, Italia ja Alankomaat) version 7.2 arvioinnin aikana esittämien vaatimusten päivitys (EU worksharing procedure E/H/xxxx/WS/006)
EU-RMP v7.2	Toukokuu-2014	Tärkeän mahdollisen riskin lisäys: Kaatumiset aikuispotilailla, joilla on aivohalvauksen jälkeinen nilkan fokaalinen spastisuus Tärkeän mahdollisen riskin palauttaminen:	Alaraajojen spastisuutta koskevan katsauksen päivitys MHRA:n ja tunnustamismenettelyn vaatimusten mukaisesti

		Guillain-Barrén oireyhtymä Puuttuvan tiedon lisääminen: Käyttö potilailla, joilla on lääkkeiden liikkäytöstä johtuva päänsärky (sekundaarinen päänsärky)	
EU-RMP v7.1	Joulukuu-2013	Tärkeän tunnistetun riskin lisääminen: Silmäluomen ptoosi hyväksytyissä kasvojen yläosan ryppyjen hoidon käyttöaiheissa	Lateraalisten silmäkulman ryppyjen hoitoa koskevan katsauksen päivitys tunnustamismenettelyn vaatimusten mukaisesti
EU-RMP v7.0	Toukokuu-2013	Puuttuvan tiedon lisääminen: Pitkäaikainen käyttö miespotilailla, joilla on yliaktiivinen virtsarakko Tärkeiden mahdollisten riskien poistaminen: Ehdotus poistaa kouristuskohtaukset, kardiovaskulaaritahtumat, kuolema ja Guillain-Barrén oireyhtymä kumulatiivisten analyysien perusteella Puuttuvan tiedon poistaminen: Ehdotus poistaa munuaisten ja maksan vajaatoiminta analyysien ja BOTOX [®] in farmakologisten ominaisuuksien perusteella	Tanskan ja Alankomaiden vaatimusten mukainen päivitys koskien alaraajojen spastisuutta koskevaa aineistoa. Ks. Liite 12.7, perustelu tärkeän mahdollisen riskin poistamiseksi
EU-RMP v6.0	Lokakuu-2012	Ei uusia turvallisuustietoja	Lateraalisia silmäkulman ryppyjä koskevan tiedon päivitys
FR-RMP v4.3	Huhtikuu-2012	Ei uusia turvallisuustietoja	Päivitetty AFSSAPS:n vaatimuksen mukaisesti
AU-RMP v5.0	Kesäkuu-2012	Tärkeiden tunnistettujen riskien korjaaminen: Virtsateiden	Päivitetty sisältämään tiedot yliaktiivisen virtsarakon
EU-RMP v5.0	Maaliskuu-2012	infektio potilailla, joilla on virtsarakon toiminnan häiriöitä ja virtsainkontinenssi Korjattu tärkeä mahdollinen riski: Pyelonefriitti potilailla, joilla on rakon toiminnanhäiriöitä ja virtsainkontinenssi	hoidosta
EU-RMP v4.2	Helmikuu-2012	Ei uusia turvallisuustietoja	Päivitetty sisältämään EU-RMP:n v3.0.3, 3.0.4 ja 4.1 päivitykset
EU-RMP v4.1	Heinäkuu-2011	Tärkeän mahdollisen riskin lisäys: Multippeli skleroosin	Päivitetty MHRA:n vaatimuksen mukaisesti

		paheneminen	
EU-RMP v4.0	Lokakuu-2010	Uudelleen luokiteltu tärkeäksi tunnistetuksi riskiksi: Virtsatieinfektiot neurogeenisessä detrusorlihaksen yliaktiivisuudessa Virtsaretentio neurogeenisen detrusorlihaksen yliaktiivisuudessa Tärkeän mahdollisen riskin lisäys: Pyelonefriitti	Päivitetty sisältämään neurogeenista detrusorlihaksen yliaktiivisuutta koskeva tieto
EU-RMP v3.0.4	Helmikuu-2011	Ei uusia turvallisuustietoja	Päivitetty IMB:n vaatimuksen mukaisesti
EU-RMP v3.0.3	Tammikuu-2011	Ei uusia turvallisuustietoja	Päivitetty IMB:n vaatimuksen mukaisesti
AU-RMP v3.2	Elokuu-2010	Tärkeiden mahdollisten riskien lisäys: Interaktio muiden neuromuskulaariseen liitokseen vaikuttavien aineiden kanssa Interaktio botuliinitoksiinin eri serotyypin kanssa, samanaikaisesti tai useiden kuukauden kuluessa	Päivitetty TGA:n vaatimuksen mukaisesti
EU-RMP v3.0.2	Kesäkuu-2010	Tärkeän tunnistetun riskin lisäys: Migreenin paheneminen tai kontrolloimaton migreeni/ päänsärky kroonisen migreenin hoidossa	Päivitetty MHRA:n vaatimuksen mukaisesti

EU-RMP v3.0.1	Toukokuu-2010	<p>Tärkeän tunnistetun riskin lisäys: Immunogeenisyys, lääkeresistenssi ja vasta-aineiden muodostuminen</p> <p>Tärkeän mahdollisen riskin lisäys: Kuolema</p> <p>Korjattuja tärkeitä tunnistettuja riskejä: Dysfagia kroonisessa migreenissä ja servikaalisessa dystoniassa Toksiinin leviäminen kauas pistospaikasta</p> <p>Poistettu tärkeä puuttuva tieto: Lääkekulutus/Nykyinen hoitokäytäntö</p> <p>Korjattu tärkeä mahdollinen riski: Yliaktiivinen rakko ei-hyväksyttynä käyttöaiheena</p>	Päivitetty MHRA:n vaatimuksen mukaisesti
AU-RMP v3.1	Lokakuu-2009	Ei uusia turvallisuustietoja	Päivitetty TGA:n vaatimuksen mukaisesti
EU-RMP v3.0	Elokuu-2009	<p>Korjattu tärkeä mahdollinen riski: Dysfagia kroonisessa migreenissä</p>	Päivitetty sisältämään kroonista migreeniä koskeva tieto
EU-RMP v2.0	Helmikuu-2009	<p>Tärkeän mahdollisen riskin lisäys: Virtsatieinfektio neurogeenisessä detrusorlihaksen yliaktiivisuudessa Virtsaretentio/virtsaamisen jälkeinen jäännösvirtsa potilailla, joilla on neurogeeninen yliaktiivinen detrusorlihas Lääkitysvirhe, yliannos 200 U injektiopullon väärinkäytön vuoksi</p> <p>Poistettu tärkeitä tunnistettuja riskejä: Immunogeenisyys, lääkeresistenssi, vasta-aineiden muodostus Dysfagia</p> <p>Poistettu tärkeitä mahdollisia riskejä: Virtsarakon kivet Kuolema</p> <p>Poistettu tärkeä puuttuva tieto:</p>	Päivitetty sisältämään viime vaiheen kehityksen indikaatio, neurogeeninen detrusorlihaksen yliaktiivisuus

		Pediatriinen käyttö Geriatrinen käyttö Korjattu tärkeä mahdollinen riski: Mahdollinen toksiinin leviäminen kauas pistospaikasta	
EU-RMP v1.0	Syyskuu-2007	Tärkeiden mahdollisen riskien lisäys: Yliherkkyysoireet Immunogeenisyys, lääkeresistenssi, vasta-aineiden muodostus Dysfagia Tärkeiden mahdollisen riskien lisäys: Virtsarakon kivet Toksiinin leviäminen Kouristukset Kardiovaskulaarihäiriöt Kuolema Guillain-Barrén oireyhtymä Tärkeän puuttuvan tiedon lisäys: Raskaus Imetys Pediatriinen käyttö Geriatrinen käyttö Käyttö potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta Lääkekulutus/Nykyinen hoitokäytäntö	Päivitetty vastaamaan IMB:n ja AFSSAPS:n vaatimusta
EU-RMP	Lokakuu-2006	Tärkeä tunnistettu riski: Ennalta olemassa oleva neuromuskulaarinen sairaus Tärkeä mahdollinen riski: Vaikutukset kaukana pistospaikasta (mahdolliset leviämisestä johtuvat reaktiot)	Farmakovigilanssityöryhmän (PhVWP), IMB:n ja AFSSAPS:n vaatimus käsitellä toksiinin leviämiseen liittyvää huolta kaikkien <i>Clostridium botulinum</i> –toksiinien yhteydessä