

## **OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN**

### **VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning för BOTOX®**

#### **VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst som behandlas med BOTOX®**

##### **9.1 Blefarospasm (ögonlocks-spasmerer)**

Blefarospasm (ovillkorlig och okontrollerad blinkning) är en funktionsstörning av ögonlockets muskler. Den förekommer hos ungefär 2 - 4 personer av 100 000 människor, som är i huvudsak medelålders vuxna eller äldre, och oftare kvinnor än män. Ögonlockskrampen kan orsakas av dysfunktion av ögonlockets nerver eller kan förekomma ärftligt hos familjer, vilkas medlemmar har rörelsestörningar (sjukdomar där personen förlorar kontrollen av en eller flera kroppsdelar). Risk för att utveckla blefarospasm finns hos personer som har haft huvud-/ansiktsskada, andra ögonlockssjukdomar eller sjukdomar på ögats yta (hornhinna). Om orsaken till blefarospasm inte kan fastställas, kallas tillståndet 'benign essentiell blefarospasm eller 'BTB'. Det första märkbara symptomet på blefarospasm är en ökad frekvens av blinkningen, speciellt som respons till ett flertal olika upplösande faktorer såsom vind, luftföroreningar, solljus, oväsen, rörelser av huvudet eller ögonen eller stress. Andra möjliga symptom är ljuskänslighet, irritation av hornhinnan och torra ögon. Dessa symptom leder fram till att ögonlocket blinkar nästan hela tiden och inte kan stoppas. I början drabbas endast ett öga, men med tiden kan båda ögon drabbas. Om detta inte behandlas, kan blefarospasm leda till ögonsmärta och signifikant försvagad syn.

##### **9.2 Hemifacial spasm (muskelspasmer i ansiktet)**

Hemifacial spasm (HFS) är en störning, där musklerna i ena sidan av ansiktet kontraheras (spasm eller ryckning) på ett okontrollerat sätt och nästan hela tiden. Detta förekommer hos 10 - 11 personer av 10 000 personer, oftast hos medelålders eller äldre kvinnor. Orsaker till HFS är en skada i nerverna och/eller blodkärlen i ansiktet, tumörer i ansiktet eller hjärninfarkt, eller så kan orsaken vara okänd. Det första symptomet av hemifacial spasm är vanligen en tillfällig ryckning av ögonlocket, men ryckningen kan bli värre och mera frekvent och så småningom leda till att ögonlocket stängs helt. Spasmererna kan stegvis sprida sig till musklerna i nedre delen av ansiktet och orsaka att munnen vrids snett. Slutligen sprider spasmererna sig till alla muskler på ena sidan av ansiktet; muskelspasmer kan inte kontrolleras och de förekommer nästan hela tiden. Hemifacial spasm kan signifikant påverka patientens livskvalitet.

##### **9.3 Strabismus (skelning)**

Strabismus (eller 'skelning') är en störning av ögonmusklerna, som vanligen utvecklas i barndomen, men kan förekomma i vilken ålder som helst. Till exempel har prematura barn och barn som föddes

underviktiga en risk att utveckla skelning. I detta tillstånd är det frågan om att koordinationsförmågan mellan ögonen fattas beroende på dysfunktionen av nerverna som kontrollerar ögonmusklerna. Vanligen pekar ett öga rakt framåt medan det andra ögat pekar antingen inåt, utåt, upp eller ned. Som följd av detta pekar ögonen till olika håll och kan inte fokusera samtidigt på en punkt. Skelning förekommer hos cirka 40 personer av tusen, och av dessa behöver ungefär tre av tusen behandling. Om skelning inte behandlas, kan den orsaka stora synproblem. Detta är den vanligaste orsaken till amblyopi ('lata öga') där synen är försämrad och inte kan korrigeras med glasögon eller kontaktlinser.

#### **9.4 Cervikal dystoni (muskelspasmer i nacken och skuldrorna)**

Cervikal dystoni (eller 'CD') är en störning av nackmuskulerna som orsakar ofrivilliga och okontrollerade rörelser av nacken (som vridning). Den drabbar ungefär 6 - 9 personer av 100 000 personer, huvudsakligen kvinnor. Den kan vara ärftlig, eller diagnostiseras hos en patient som inte har släktingar som någonsin haft denna störning. I de flesta fallen är orsaken till cervikal dystoni okänd. Det första märkbara symptomet av CD är ofta spasmer i nacken, som tvingar huvudet att röra sig framåt, bakåt, åt sidan eller vrida till vänster eller höger. Spasmerna i nackmuskulerna kan vara kontstanta eller förekomma sporadiskt, och är ofta smärtsamma. Spasmerna i nackmuskulerna och de onormala huvudrörelserna kan också hindra patienten att genomföra dagliga rutiner. Sjukdomen försämras långsamt, oftast under de första 5 åren, och därefter planar symptomen ut. Om CD inte behandlas, kan den börja påverka ryggraden i nackområdet vilket kan leda till kompression ('hoptryckning') av nerver som kommer från ryggmärgen. Undersökningarna har också visat, att CD kan leda till psykologiskt/emotionellt lidande och också till psykiska störningar såsom depression.

#### **9.5 Fokal spasticitet (muskelspasmer i armen och benet) hos barn med cerebral pares**

Cerebral pares (CP) (som också kan kallas juvenil cerebral pares, 'JCP') är en sjukdom som förekommer hos spädbarn eller i tidig barndom och orsakar fysisk handikapp genom att permanent hindra kroppsrörelser och muskelkoordination, men det förvärras inte med tiden. Förutom onormala/spastiska rörelser kan andra hälsoproblem förekomma hos CP-barn såsom respiratoriska sjukdomar (som pneumoni), mental utvecklingsstörning, kramper, försenad tillväxt och utveckling och missbildningar på ryggraden. CP förekommer hos 23 personer (17 år eller yngre) av 10 000 personer, främst män. Det finns olika orsaker till CP, och uppstår vanligen under graviditeten före födseln. CP kan emellertid också uppstå efter födseln under de första månaderna, som följd av hjärnskada orsakad av hjärninfektion (såsom bakteriell meningit eller viral encefalit), huvudskada eller barnmisshandel. Barn med mildare former av CP kan ha motsvarande livslängd som friska barn. Dock är livslängden av barn med svår CP betydligt förkortad. Alla patienter med CP har problem med kroppsrörelser i någon grad, och cirka 70 % - 90 % av patienterna med CP har muskelspasmer. Cirka 60 % av alla CP-patienter har dynamisk spetsfot ('klumpfot'), som är ett specifikt tillstånd, för vilket BOTOX<sup>®</sup> är godkänt för att behandla.

#### **9.6 Spasticitet i övre (muskelspasmer i handled och hand) och nedre extremiteten (muskelspasmer i vrist) som förekommer hos vuxna patienter efter stroke**

Spasticitet eller spasmer i övre och nedre extremiteten (vilket innebär konstanta och okontrollerade muskelrörelser) kan förekomma efter stroke (hjärninfarkt) eftersom stroke har skadat den del av hjärnan som kontrollerar extremiteter. Detta tillstånd är vanligare hos äldre patienter, oberoende av kön. Omedelbart efter stroke är det vanligaste symptomet förlamning (ingen muskeltonus).

Muskelspasmer utvecklar sig ofta först efter veckor, månader eller till och med år efter infarkten. Ett år efter infarkten har cirka 17 % - 19 % av dem som överlevt stroke spasticitet i övre extremiteten och cirka 11 % - 32 % har spasmer i nedre extremiteten. Okontrollerade och oönskade spasmer kan signifikant påverka patientens livskvalitet. Patientens spastiska rörelser kan störa dagliga fysiska rutinaktiviteter, som gång, tvättning och påklädning. Hos 11 % - 65 % av post-stroke patienter förekommer spasticitet också med smärta. Det är möjligt att risken för att utveckla post-stroke muskelspasmer är vanligare hos patienter som har svaghet i armen och benet och svårigheter med dagliga aktiviteter mycket snart efter hjärninfarkten; hos patienter som har problem efter hjärninfarkten för det mesta på vänstra sidan och inte högra sidan av kroppen; och hos patienter som har varit rökare.

### **9.7 Hyperhidros (kraftiga svettning) i armhålorna**

Hyperhidros är kraftiga svettningar och de kan förekomma i armhålor, händer och fötter eller ansiktet. Orsaken till hyperhidros är ofta okänd (detta kallas 'primär' hyperhidros) eller den kan orsakas av underliggande tillstånd som infektion, körtelstörningar eller störningar i ämnesomsättningen osv. (detta kallas för 'sekundär' hyperhidros). Hyperhidros förekommer hos cirka 1 % - 3 % av befolkningen, huvudsakligen hos ungdomar och hos medelålders patienter. Mycket svår hyperhidros kan påverka patientens livskvalitet.

### **9.8 Neurogen överaktiv detrusormuskel (urininkontinens) på grund av ryggmärgsskada eller multipel skleros**

'Neurogen blåsa' innebär en störning av blåsväggens muskel vars kontraktion tränger urinen ut från blåsan (detrusormuskel). Vid detta tillstånd kan blåsmuskeln antingen vara underaktiv eller överaktiv (den vanligaste formen). Den underaktiva formen innebär att blåsmuskeln är mindre kapabel att tränga urinen ut från blåsan så att patienten inte kan urinera och urinen stannar i blåsan. Vid den vanligaste förekommande formen, som kallas för 'överaktivitet av neurogen detrusormuskel' (eller NDO), kan blåsmuskeln inte kontrolleras vilket leder till ofrivillig urinavgång ofta vid olämpliga tidpunkter ('urininkontinens'). Cirka 10 % av patienter med urininkontinens har neurogen överaktiv detrusormuskel och de flesta är kvinnor. Fast orala behandlingar finns är de ofta ineffektiva eller har biverkningar som inte kan tolereras. De underliggande sjukdomarna som möjligtvis kan orsaka neurogen överaktiv detrusormuskel är bl.a. multipel skleros (MS), skador i ryggmärgen, som leder till en delvis eller total förlamning, Parkinsons sjukdom, stroke, cerebral pares och spina bifida (kluven ryggrad). Neurogen detrusor-överaktivitet kan signifikant påverka patientens livskvalitet och leda till allvarigare problem om den inte behandlas. Under ett år hade 29 % av patienter med neurogen överaktiv detrusormuskel urinvägsinfektioner, 14 % hade urinretention, 8 % hade blod i urinen, 2 % hade allvarlig njurinfektion, 2 % hade vaginal infektion och 1 % hade blåstenar. Det är också möjligt att neurogen överaktiv detrusormuskel orsakar död om en allvarlig urinvägsinfektion stoppar njurfunktionen.

### **9.9 Överaktiv urinblåsa**

Överaktiv urinblåsa (OAB) är en störning där patienten har plötsligt starkt behov att urinera, med eller utan ofrivillig urinavgång ('urininkontinens'). Vanligen måste patienten urinera oftare under dagen och också vakna under natten med behovet att urinera.

Hos cirka 3-6 % av vuxna som har urininkontinens, orsakas tillståndet av överaktiv urinblåsa. Störningen drabbar vanligen äldre och ungefär två gånger oftare kvinnor än män. Fast orala behandlingar finns är de ofta ineffektiva eller har biverkningar som inte kan tolereras. Studierna har visat att överaktiv urinblåsa kan ha samband med vissa faktorer som ålder, kön, kroppsvikt och vissa sjukdomar (som diabetes, djup ventrombos, osteoporos, bråskande tarmentömning,, prostataproblem, psykologiska problem eller nedsatt sexualitet). Om överaktiv urinblåsa inte behandlas, kan det signifikant påverka patientens livskvalitet och också leda till allvarigare problem som urinvägsinfektion, hudsår orsakat av urinavgång, fall, benfrakturer (särskilt hos äldre).

### **9.10 Kronisk migrän**

Migrän är ett tillstånd där patienten har upprepande huvudvärk. Vid 'episodisk' migrän har patienten huvudvärk mera sällan än under 15 dagar per månad. Vid 'kronisk' migrän har patienten huvudvärk under 15 eller flera dagar per månad och av dessa under minst 8 dagar har patienten migrän. Vid kronisk migrän varierar huvudvärk från måttlig till intensiv och huvudvärken är i regel ensidig. Patienten kan ha upplevelse av att huvudet pulserar. Huvudvärken kan orsakas av vanlig fysisk aktivitet, som att gå eller gå upp för en trappa, och patienten undviker eventuellt sådana aktiviteter i fruktan för att de kan utlösa huvudvärk. Under huvudvärksattacken kan patienten ha illamående, kräkningar och/eller känslighet för ljus och/eller ljud. Kronisk migrän drabbar cirka 1 – 2 % av befolkningen, huvudsakligen medelålders kaukasiska kvinnor. Om kronisk migrän inte förebyggs eller behandlas, kan den vara mycket smärtsam och avsevärt påverka patientens livskvalitet.

### **9.11 Glabellaveck (vertikala rynkor mellan ögonbrynen som uppkommer när man rynkar pannan) och rynkor i ögats utkant (kråksparkar/skrattrynkor)**

Området kring ögonen är ett av de första ställen där tecken på åldrandet syns (yttre ögonvinkel, (skrattrynkor). Man räknar med att 90- 95 % av kaukasiska kvinnor och 25 % av asiatiska kvinnor har märkbara vågräta skrattrynkor i ögats utkant vid 31-40 års ålder. Ett annat tidigt tecken på åldrandet är att glabellavecken mellan ögonbrynen, parallella rynkor som liknar 'nummer 11'. Uppskattningsvis har 70 % av kaukasiska kvinnor och 20 % av asiatiska kvinnor märkbara glabellaveck vid 31-40 års ålder. Dessa två typer av rynkor förekommer oftast tillsammans.

Åldrandet av ansiktet orsakas av 'atrofi' (kroppens vävnadsförlust) och förlusten av ansiktets rundhet, förlust av benmassa, minskad elasticitet (hudens minskade förmåga att återhämta formen efter sträckning) och gravitation. Åldrandet påverkas också av genetiska faktorer, miljöfaktorer som exponering för solljus och cigarettrökens kemikalier. När huden förlorar sin elasticitet, kan upprepande ansiktsuttryck bli permanenta veck. Om rynkorna är synnerligen märkbara, kan de påverka patientens livskvalitet.

## **VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av BOTOX<sup>®</sup>-behandlingen**

### **9.12 Blefarospasm (ögonlocksspasmer)**

I studien 191622-003 fick sammanlagt 98 vuxna patienter BOTOX<sup>®</sup>-injektioner i båda ögonlockens muskler med doser av i genomsnitt 33 E per ögonlock. Resultatet av behandlingen mättes i en skala från 0 till 4, där 0 betydde 'ingen spasm' och 4 'svår spasm' av ögonlocket. Hos cirka 90 % av

patienterna ansågs behandlingen som lyckad 4 veckor efter behandlingen med BOTOX<sup>®</sup> och hos cirka 50 % av patienter 12 veckor efter behandlingen med BOTOX<sup>®</sup>.

### **9.13 Hemifacial spasm (muskelspasm i ansiktet)**

I studien BTOX-504-8051 fick sammanlagt 56 patienter (42-78 år gamla) i medeltal 27 E (dosintervall 10-50 E) BOTOX<sup>®</sup> i den övre delen av ansiktsmuskulaturen. Patienter utan terapeutisk framgång efter 4 veckor fick en andra BOTOX<sup>®</sup>-injektion (dosintervall 5-50 E). Hos alla 56 patienter konstaterades en förbättring och hos 62,5 % (35/56) var förbättringen exceptionellt lyckad enligt den experimentella protokollens definitioner. Beträffande muskler i ansiktens övre del konstaterades en förbättring hos alla patienter. Angående ansiktets nedre muskler förekom en förbättring hos alla med undantag av två patienter.

### **9.14 Strabismus (skelning)**

Allergan har inte genomfört kliniska studier. I litteraturen har man beskrivit botulinumtoxinets (den huvudsakliga aktiva substansen i BOTOX<sup>®</sup>) användning i nio års tid hos 677 patienter med skelning (12-90 år gamla), som fick en eller flera injektioner (Scott, 1989). Hos 56 % av patienterna konstaterades en förbättring efter sex månader eller senare (genomsnitt 17 månader) efter BOTOX<sup>®</sup>-behandlingen.

### **9.15 Cervikal dystoni (muskelspasmer i nacken och skuldrorna)**

I studien BTX-140-8051 fick totalt 214 vuxna patienter (29-77 år gamla) som hade cervikal dystoni en BOTOX<sup>®</sup>-injektion i bestämda muskler i nacken och skuldrorna enligt bedömning av den behandlande läkaren. Dosen av BOTOX<sup>®</sup> varierade mellan 95-360 E. Två injektioner gavs med 8-16 veckors mellanrum. Sex veckor efter behandlingen var den terapeutiska effekten signifikant bättre jämfört med placebo d.v.s. signifikant förbättring kunde fastställas angående huvudets ställning, symptom, smärtans intensitet och förekomst samt funktionsförmågan.

I studien 191622-503, fick totalt 135 vuxna patienter med cervikal dystoni (25-80 år gamla), som tidigare farmgångsrikt behandlats med BOTOX<sup>®</sup> två injektioner med 100-300 E av den behandlande läkaren i specifika muskler i nacken och skuldror. Två injektioner gavs med 8-16 veckors mellanrum. Sex veckor efter behandlingen konstaterade man att 35 % av patienterna visade lindring av symptomen och 50 % av patienterna rapporterade minskad smärta jämfört med vid studiens början. Ytterligare uppskattade 85 % av läkarna och 80 % av patienterna behandlingen som framgångsrik.

### **9.16 Fokal spasticitet (muskelspasmer i armen och benet) hos barn med cerebral pares**

Spasticitet av armen: I två studier (BTOX-9060-708, BTOX-9060-715), jämfördes BOTOX<sup>®</sup>-behandling och vanlig basterapi med vanlig basterapi under sex månader hos 72 barn (2-15 år gamla) med spasticitet av övre extremiteten i samband med CP-skada. BOTOX<sup>®</sup> injicerades i arm- och hand-muskulaturen med doser som i medeltal var 137-153 E. Till 'vanlig terapi' hörde arbetsterapi, gips och stödskenor. I studien BTOX-9060-708 hade muskelspasmer signifikant minskat efter en och tre månader och övre extremitetens funktion och rörelser var bättre hos barn som fick BOTOX<sup>®</sup> tillsammans med vanlig terapi jämfört med endast vanlig terapi. I studien BTOX-9060-715 hade efter 3

månader med BOTOX<sup>®</sup> - behandling funktionen av övre extremiteten hos barnen förbättrats med 14 % jämfört med barnen som fick vanlig terapi, vilkas funktionsförmåga inte hade ändrats.

Spasticitet i benet: I två studier (OCUL-118-8051, OCUL-119-8051) jämfördes BOTOX<sup>®</sup> -behandlingen med placeboinjektioner med ingen behandling alls under som längst 42 månader hos cirka 200 barn (2-16 år gamla) som hade CP-skada och equinus vrist-position ('klumpfot') men som kunde gå. Högst 200 E BOTOX<sup>®</sup> injicerades i benmusklerna med minst 30 dagars mellanrum. I studien OCUL-118-8051 uppskattade läkarna att BOTOX<sup>®</sup> (givet till 72 patienter) signifikant förbättrade patientens avvikande gång jämfört med placebo (66 patienter) eller ingen behandling (7 patienter). Hos patienter som fick BOTOX<sup>®</sup>-behandling rapporterades förbättrad gångförmåga (53-60 %) jämfört med placebo/ingen behandling (25-32 %). Patienterna som fick BOTOX<sup>®</sup> - behandling hade förbättrad gångstil och en bättre ställning av vristen. I studien OCUL-119-8051 förbättrades gångförmågan hos 41-67 % av sammanlagt 207 patienter (enligt läkarens omdöme). Individuellt observerades betydande förbättringar vid alla besök under en tre-års period.

### **9.17 Spasticitet i övre extremiteter (muskelspasmer i handled och hand) som förekommer hos vuxna patienter efter stroke**

I en studie som pågick 12 veckor (191622-008) fick patienterna BOTOX<sup>®</sup> (64 patienter) eller placebo (62 patienter) i musklerna i handled, fingrar och/eller tumme. Därefter fortsatte 111 patienter i en annan långtidsstudie (191622-025) och fick BOTOX<sup>®</sup>-behandling upp till tre gånger. I båda studierna injicerades BOTOX<sup>®</sup> 200-240 E. Vid alla uppföljningsbesök under 12-veckorsstudien var rörelserna i handled och fingrar signifikant bättre hos patienter som fick BOTOX<sup>®</sup> än hos patienter som fick placebo. Tummens rörelser förbättrades signifikant vid alla besöken utom ett. I den långvariga fortsättningsstudien varade förbättringen av handledens rörelse efter BOTOX<sup>®</sup>-behandlingen. I studien BTOX-133/134-8051 fick patienterna en BOTOX<sup>®</sup>-behandling med 360 E (21 patienter), 180 E (23 patienter) eller 90 E (21 patienter) eller placebo (26 patienter) i armbåge, handled och fingrar. Alla BOTOX<sup>®</sup> -doserna gav förbättringar av handledens och armbågens rörelser, särskilt av handledens rörelser i gruppen som fick 360 E. Fingerrörelserna förbättrades mest i grupperna som fick 180 E och 360 E.

Sammanställda data av 8 studier med sammanlagt 501 patienter analyserades. Enligt denna kombinerade ('meta') analys förbättrades rörelserna av armbåge och fingrar mer hos patienterna som fick BOTOX<sup>®</sup>-behandling än placebo.

### **9.18 Spasticitet i nedre extremiteten (muskelspasmer i vrist) som förekommer hos vuxna patienter efter stroke**

I en studie som pågick 48 veckor (BTX108512), injicerades 300 E BOTOX<sup>®</sup> (58 patienter) eller placebo (62 patienter) i olika vadmuskler och följdes därefter av tre omgångar med 300 E BOTOX<sup>®</sup>. Hos patienter som fick BOTOX<sup>®</sup> minskade (förbättring) nackmusklernas tonus signifikant mer än hos patienter som fick placebo vid veckorna 4, 6 och 8. I en studie som pågick 52 veckor (AGN/HO/SPA/001-191622 [BEST]), fick 274 patienter högst två omgångar med antingen BOTOX<sup>®</sup> (139 patienter) eller placebo (135 patienter), och därefter BOTOX<sup>®</sup>-behandling högst 4 gånger. Dosen bestämdes individuellt för varje patient. När man analyserade patientgruppen som fick behandling i deras tre vadmuskler, bedömde läkarna att den viktigaste mätpunkten, förbättringen av funktion var i BOTOX<sup>®</sup>-gruppen signifikant högre än i placebogruppen 10 veckor efter den andra injektionen (eller

efter 24 veckor om den andra injektionen inte gavs). I en 28 veckors-studie (BTOX-702-8051) fick 85 patienter en omgång BOTOX<sup>®</sup>-behandling i vadmusklerna antingen med en dos av 200 E (28 patienter) eller 300 E (28 patienter) eller placebo (29 patienter) och därefter en omgång BOTOX<sup>®</sup> 200 E eller 300 E i samma muskler. Hos patienter som fick 300 E BOTOX<sup>®</sup>, var vristens muskeltonus signifikant minskad (förbättrad) än hos patienter som fick placebo efter 8 veckor efter behandlingen. Patienter som fick 200 E BOTOX<sup>®</sup> visade ingen större förbättring i muskeltonus jämfört med placebo.

I alla av de 8 kliniska studierna tolererades BOTOX<sup>®</sup> väl hos de sammanlagt 625 patienter, som fick BOTOX<sup>®</sup>-behandling i vadmusklerna med en dos av i genomsnitt 295,5 E (dosintervall 25-800 E).

### **9.19 Hyperhidros (kraftig svettning) i armhålorna**

I en studie som pågick 16 veckor 191622-505 hade fyra veckor efter behandlingen svettning minskats med minst 50 % hos 93,8 % av patienterna (242 patienter) som fick 50 E BOTOX<sup>®</sup> i båda armhålorna (tillsammans 100 E) och hos 35,9 % av patienterna (78 patienter) som fick placebo. I en studie som pågick 12 månader, studie 191622-506, fick 207 patienter som deltog i studien 191622-505 ytterligare upp till högst tre BOTOX<sup>®</sup>-behandlingar, och man observerade förbättring 4 veckor efter den första (91,8 % patienter) och den andra (88,2 %) behandlingen. Den genomsnittliga tiden mellan den första och den andra injektionen var 23 veckor. I båda studier behövde ca 32 % av patienterna inte fler BOTOX<sup>®</sup>-injektioner för hyperhidros i axillerna.

I studien 191622-016 fick patienterna antingen 100 E (104 patienter) eller 150 E (110 patienter) BOTOX<sup>®</sup> eller placebo (108 patienter) högst sex gånger under högst ett år. Responsen var signifikant högre hos dem som fick 100 E (54,8 %) och 150 E (49,1 %) av BOTOX<sup>®</sup> jämfört med placebo (5,6 %). I studien 191622-075 fick sammanlagt 144 ungdomar (12-17 år gamla) 100 E BOTOX<sup>®</sup> och högst sex gånger under högst ett års tid. Responsen på BOTOX<sup>®</sup> (54,9 %) var likadan som hos vuxna. Effektens varaktighet tyder på att patienterna möjligtvis skulle behöva endast 2-3 BOTOX<sup>®</sup>-behandlingar om året. Man observerade också en förbättring av livskvaliteten hos dessa unga patienter samt en minskning av sociala, psykiska och fysiska problem till följd av deras kraftiga svettningar.

### **9.20 Neurogen överaktiv detrusormuskel (urininkontinens) på grund av ryggmärgsskada eller multipel skleros**

I två studier (191622-515 och 191622-516) deltog patienter som hade ryggmärgsskada eller multipel skleros (MS) och som inte kunde kontrollera urinavgången ('urininkontinens') eller som kontinuerligt måste katetrisera blåsan för att urinera eller patienter vilkas symptom inte tillräckligt lindrades av godkända orala mediciner. Dessa patienter behandlades med BOTOX<sup>®</sup>-doser om 200 E (227 patienter) eller 300 E (223 patienter) eller placebo (241 patienter) och de följdes upp under 12 veckors tid. BOTOX<sup>®</sup> eller placebo injicerades i blåsmuskeln med hjälp av nål och spruta. Efter 2, 6 och tolv veckors behandling hade BOTOX<sup>®</sup>-gruppernas patienter färre ofrivilliga urineringar jämfört med placebogruppen. Hos patienterna som fick BOTOX<sup>®</sup> förbättrades också gällande specifika mätningar av blåsan och man såg större förbättringar än hos placebo-patienterna gällande poängen i en livskvalitets-uppskattningsskala speciellt utformad för för urininkontinenspatienter.

### **9.21 Överaktiv urinblåsa**

I två studier (191622-095 och 191622-520) deltog patienter som led av överaktiv urinblåsa (OAB) och som fortfarande hade symptom orsakade av överaktiv urinblåsa eller hos vilka antikolinergisk medicinering orsakade biverkningar. Patienterna behandlades antingen med en dos på 100 E BOTOX<sup>®</sup> (557 patienter) eller placebo (548 patienter), som injicerades i urinblåsans detrusormuskel och de följdes upp under 12 veckors tid. Efter 12 veckor kunde patienterna be om ytterligare behandling och efter 12 veckor fick alla patienter (också de som behandlats med placebo) 100 E BOTOX<sup>®</sup>. Efter behandlingen vecka 12 hade de dagliga urinavgångarna minskat mer hos patienterna som fick BOTOX<sup>®</sup> än hos dem som fick placebo (51 % mindre i BOTOX<sup>®</sup> gruppen vs. 15 % i placebogruppen). Likaså hade behovet av att gå till badrummet för att urinera minskat (18 % vs. 1 %), trängande urineringsbehov (36 % vs. 9 %) och urinavgången under sömnen (23 % vs. 4 %). I jämförelse med placebo-patienterna hade BOTOX<sup>®</sup>-patienterna större förbättring i blåsans förmåga att hålla urin.

### **9.22 Glabellaveck (vertikala rynkor mellan ögonbrynen som uppkommer när man rynkar pannan) och rynkor i ögats utkant (kråksparkar/skrattrynkor)**

Glabellaveck (vertikala rynkor mellan ögonbrynen): I två studier (191622-010, 191622-023) behandlades patienter med måttligt svåra eller svåra vertikala rynkor i pannan med antingen en dos av BOTOX<sup>®</sup> på 20 E (405 patienter) eller placebo (132 patienter). Läkarna som gjorde studien bedömde att jämfört med placebo minskade svårighetsgraden av glabellavecken i BOTOX<sup>®</sup>-gruppen signifikant ända till dag 120 och respons observerades hos 80 % av patienterna i BOTOX<sup>®</sup>-gruppen 30 dagar efter injektionen jämfört med placebogruppen där responsen observerades hos endast 3 % av patienterna. Vidare, 30 dagar efter behandlingen ansåg 89 % av patienterna som hade fått BOTOX<sup>®</sup> och 7 % som hade fått placebo att rynkorna hade lindrats måttligt eller väl. Efter avslutandet av dessa studier hade patienterna en möjlighet att delta i en långvarig fortsättningsstudie 191622-018 och få upprepade BOTOX<sup>®</sup>-behandlingar med 120 dagars intervaller. (Placebo-patienterna i de två första studierna flyttades till BOTOX<sup>®</sup>-gruppen i den långvariga studien).

Rynkor i ögats utkant (kråksparkar/skrattrynkor): I två studier (191622-098, 191622-099) behandlades patienter med medelsvåra eller svåra rynkor i ögonvrån antingen med 24 EBOTOX<sup>®</sup> (528 patienter) eller placebo (529 patienter). I studien 191622-099 behandlades ytterligare 305 patienter både rynkor i ögonvrån och glabellaveck med en total dos på 44 E BOTOX<sup>®</sup>. Efter två behandlingsgångar och efter att studien 191622-099 avslutats kunde patienterna delta i den långvariga fortsättningsstudien 191622-104 (patienterna som fick placebo i den första studien flyttades till BOTOX<sup>®</sup>-gruppen eller placebogruppen i den långvariga studien). När patienten och läkaren vid maximalt leende bedömde rynkornas svårighetsgrad fanns det en signifikant skillnad mellan BOTOX<sup>®</sup>-gruppen och placebogruppen till fördel för BOTOX<sup>®</sup>-gruppen.

### **9.23 Förebyggandet av kronisk migrän (profylax)**

I två 56 veckors studier (191622-079, 191622-080) behandlades sammanlagt 1384 vuxna antingen med 155 E - 195 E av BOTOX<sup>®</sup> eller placebo i två behandlingsgångar med 12 veckors mellanrum. Därefter kunde patienterna få ytterligare tre behandlingar med BOTOX<sup>®</sup>, dvs högst 5 injektionsbehandlingar. (Patienterna som fick placebo de två första gångerna flyttades till att få BOTOX<sup>®</sup> vid de tre sista behandlingarna). Patienterna fick ta medicin mot huvudvärk (såsom aspirin eller paracetamol) om de fick plötslig huvudvärk. Under BOTOX<sup>®</sup>-behandlingen minskades patienternas dagar med medelmåttig, måttlig/svår huvudvärk med 50 % liksom totala antalet timmar



per dag med huvudvärk. Resultaten från studierna gällande huvudvärk och enkäten gällande livskvalitet visade att effekten av BOTOX<sup>®</sup> varade länge och behandlingen förbättrade patienternas funktionsförmåga och vitalitet, minskade psykologisk stress och förbättrade den allmänna livskvaliteten.

### VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen med BOTOX<sup>®</sup>

Ej relevant

### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor vid behandlingen med BOTOX<sup>®</sup>

Tabell 9–51 Viktiga kända risker för BOTOX<sup>®</sup>

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
<b>Alla indikationer</b>		
Allergiska reaktioner (Överkänslighetsreaktioner)	Allergiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall. Symptomen förekommer vanligen snart efter injektionen, och de kan variera från lindrigare reaktioner som nässelfeber till svårare reaktioner, som svullnad av ansiktet eller svalget, väsande eller pipande andning, kraftlöshet, andnöd, eller svåra hudproblem. I vissa fall kan de svåra reaktionerna vara livshotande.  Det finns en rapport om anafylaxi (en extrem allergisk reaktion) som har lett till döden; man vet inte om patientens reaktion berodde på BOTOX <sup>®</sup> , lidokain, eller något annat läkemedel.	Ja. Produktresumén för BOTOX <sup>®</sup> konstaterar att det inte får användas hos patienter som är allergiska (överkänsliga) mot botulinumtoxin typ A eller mot några andra innehållsämnen i BOTOX <sup>®</sup> (human albumin och natriumklorid). Det är också allmän känt att patienter som har haft astma, nässelfeber eller andra läkemedelsallergier, har större risk än vanligt att få en allergisk reaktion orsakad av ett läkemedel.
Patienter som har en sjukdom i nervsystemet som påverkar muskler, som myasthenia gravis (MG), Lambert-Eaton syndrom, amyotrofisk lateralskleros (Lou Gehrigs sjukdom), eller motorisk neuropati (där musklerna inte fungerar korrekt på grund av nervproblem)  (Existerande neuromuskulära sjukdomar)	Det finns rapporter i den medicinska litteraturen enligt vilka patienter som tidigare har haft en neuromuskulär sjukdom kan ha svårare biverkningar än vanligt, framför allt svårigheter att svälja (dysfagi) och andningssvårigheter.	Ja. Produktresumén för BOTOX <sup>®</sup> varnar att biverkningarna kan vara svårare än vanligt hos patienter som tidigare har haft neuromuskulära störningar, och rekommenderar extrem försiktighet om BOTOX <sup>®</sup> används hos dessa patienter. Det är möjligt att risken för svåra biverkningar kan reduceras genom att använda lägsta möjliga dos, och i några fall genom att ge injektionen speciellt noggrant med ett medicinskt instrument, 'elektromyograf', som hjälper att styra injektioner.
Utecklandet av resistens mot de fördelaktiga effekter av Botox	Om BOTOX <sup>®</sup> ges för ofta eller om dosen är för hög kan kroppen bilda ämnen som kallas 'antikroppar' som	Ja. Produktresumén för BOTOX <sup>®</sup> rekommenderar att läkarna ska använda lägsta möjliga doser så

(Immunogenicitet, läkemedelsresistens och antikropps bildning)	kan minska de fördelaktiga effekterna av BOTOX <sup>®</sup> . Det är dock fortfarande möjligt att få biverkningar även om den önskade effekten är nedsatt.	sällan som möjligt.
Avlägsen spridning av BOTOX <sup>®</sup> från administreringsstället (Avlägsen spridning av toxin)	Biverkningar i kroppsdelar avlägsna från injektionsstället (ställena) har rapporterats mycket sällan och de inkluderar reaktioner som muskelsvaghet, förstoppning, omöjlighet att urinera, svårigheter att svälja, och mat och dryck av misstag kommer ner i lungorna (genom luftstrupen) i stället för magen, vilket i några fall kan leda till pneumoni (lunginflammation). Patienter har större risk för denna biverkning om de behandlas med doser som är högre än de rekommenderade doserna.	Ja. Produktresumén för BOTOX <sup>®</sup> rekommenderar att läkarna ska använda lägsta möjliga doser och i några fall rekommenderas att man använder ett medicinskt instrument, 'elektromyograf', som hjälper att styra injektioner så att de hjälper att identifiera injektionsstället så exakt som möjligt.
<b>Neurologiska indikationer (eller behandling av nervsystemets störningar)</b>		
Svårighet at svälja (dysfagi) hos patienter som behandlas för cervikal dystoni (onormala rörelser av nacken/huvudet) eller kronisk migrän  (Dysfagi hos patienter med cervikal dystoni och kronisk migrän)	Svårighet at svälja (dysfagi) är en mycket vanlig biverkning hos patienter som får injektioner i muskler i skulderna och nacken. Den kan orsaka att patienten vägrar att äta eller dricka och i några fall måste patienten matas med en tub tills situationen förbättras. Den kan leda också till svårare tillstånd som pneumoni (lunginflammation) orsakad av att maten eller drycken går till lungorna (genom luftstrupen) i stället för magen. Största risken för att utveckla dysfagi finns hos patienter som redan har en sjukdom som orsakar dysfagi, små nackmuskler, som får injektioner i båda sidor av nacken, och patienter som får högre än rekommenderade doser.	Ja. Produktresumén för BOTOX <sup>®</sup> rekommenderar att läkarna ska använda lägsta möjliga doser och påminner dem om de etablerade rekommenderade maximala doserna.
Försämring av migrän/huvudvärk hos patienter som behandlas för kronisk migrän  (Försämring eller okontrollerad migrän/huvudvärk vid behandling av kronisk migrän)	Måttliga till svåra huvudvärkar är vanliga biverkningar vid behandling av kronisk migrän. Periodiska huvudvärk och migrän är en del av det naturliga förloppet av kronisk migrän. De kan också förekomma om patienterna använder för mycket receptfria värkmediciner.	Nej.
<b>Indikationer för blåsstörningar</b>		
Urinvägsinfektion (UVI) hos patienter som får injektioner i blåsväggen för behandling av ofrivillig urinavgång	I kliniska studier där urininkontinens undersöktes hos patienter som fått BOTOX <sup>®</sup> var urinvägsinfektioner	Ja. Produktresumén rekommenderar att patienterna inte ska behandlas med BOTOX <sup>®</sup> om de har urinvägsinfektion vid tiden för

<p>(‘urininkontinens’) på grund av en överaktiv eller ‘neurogen’ blåsa (neurogen betyder orsakad av en sjukdom av nervsystemet eller sjukdom såsom myasthenia gravis eller ryggmärgsskada)</p> <p>(Urinvägsinfektion hos patienter med blåsstörningar och urininkontinens)</p>	<p>vanligare hos BOTOX<sup>®</sup>-patienter än placebopatients. Milda till måttliga urinvägsinfektioner (huvudsakligen blåsinfektioner) var vanligare än svåra urinvägsinfektioner (njurinfektioner). Patienter som hade svårighet att tömma blåsan (‘urinretention’) är mer benägna att få urinvägsinfektion.</p>	<p>behandlingen. Det står också att antibiotika bör ges till patienter 1-3 dagar före behandlingen, på behandlingsdagen och 1-3 dagar efter behandlingen.</p>
<p>Oförmåga att tömma blåsan (‘urinretention’) hos patienter som får injektioner i blåsväggen för att stoppa ofrivillig urinavgång (‘urininkontinens’) på grund av överaktiv eller ‘neurogen’ blåsa (neurogen betyder orsakad av en sjukdom av nervsystemet eller sjukdom såsom myasthenia gravis eller ryggmärgsskada)</p> <p>(Urinvägsinfektion hos patienter med blåsstörningar och urininkontinens)</p>	<p>I kliniska studier där urininkontinens undersöktes hos patienter som fått BOTOX<sup>®</sup> var urinretention vanligare hos BOTOX<sup>®</sup>-patienter än placebopatients. Mild till måttlig urinretention var vanligare än svår urinretention. En vanlig behandling är att patienten använder kateter för att tömma blåsan. Patienter som inte kan tömma blåsan totalt på ett naturligt sätt, och speciellt de som först börjar katetrisering för att tömma blåsan, är mer benägna att få urinvägsinfektioner (företrädesvis blåsinfektioner).</p>	<p>Ja. Produktresumén rekommenderar att patienter inte ska behandlas med BOTOX<sup>®</sup> om de har urinretention och inte rutinmässigt använder en kateter för att tömma blåsan. Om BOTOX<sup>®</sup> används för att behandla urininkontinens hos patienter som inte använder en kateter för att tömma blåsan, rekommenderas det att patienterna besöker läkaren med bestämda mellanrum (först 2 veckor efter behandlingen och upp till 12 veckor efter behandlingen) för mätning av urinen som är kvar i blåsan för att bestämma om patienten måste börja/justera katetreringen.</p>
<p><b>Indikationer gällande rynkor i övre delen av ansiktet</b></p>		
<p>Hängande ögonlock (ögonlocksptos) efter injektioner i vertikala rynkor mellan ögonbryn som förekommer vid maximal rynkning av pannan eller till rynkor i ögats utkant som förekommer vid maximalt leende efter att man har behandlat dem ensamt eller samtidigt med rynkor mellan ögonbryn som förekommer vid maximal rynkning av pannan.</p> <p>(Ögonlocksptos vid godkända indikationer för behandling av rynkor i övre delen av ansiktet)</p>	<p>Ögonlocksptos som kan ha samband med injektionstekniken, är förenlig med den muskelavslappande effekten av VISTABEL.</p>	<p>Ja. I produktresumén ges anvisningar för administrering för att minska risken för ögonlocksptos.</p>

**Tabell 9–52 Viktiga eventuella risker för BOTOX<sup>®</sup>**

Risk	Vad är känt
<p><b>Alla indikationer</b></p>	
<p>Guillain-Barrés syndrom</p>	<p>Guillain-Barrés syndrom är en störning där kroppens immunsystem attackerar delar av det perifera nervsystemet. Den här sjukdomens symptom är svaghet av varierande grad eller en känsla av stickningar i ben, armar och/eller kroppen.</p> <p>Fall av Guillain-Barrés syndrom efter användningen av BOTOX<sup>®</sup> har endast rapporterats sporadiskt. För tillfället finns det ingen evidens att användningen av BOTOX<sup>®</sup> skulle öka risken för Guillain-Barrés syndrom.</p>

Försämring av multipel skleros (MS) hos patienter som får injektioner i blåsväggen för att stoppa urinavgång ('urininkontinens') som beror på en överaktiv eller 'neurogen' blåsa (neurogen betyder orsakad av en sjukdom av nervsystemet eller sjukdom såsom myasthenia gravis eller ryggmärgsskada)  (Försämring av multipel skleros)	Det naturliga förloppet av vilken sjukdom som helst innebär tider av försämring av själva sjukdomen. Detta stämmer också angående MS. En verklig försämring av MS är oförutsägbar och förekommer för det mesta utan förvarning. Baserat på hur BOTOX <sup>®</sup> fungerar är det osannolikt att BOTOX <sup>®</sup> ensamt kunde orsaka en försämring av MS.  Patienter med MS kan dock uppleva något som kallas 'pseudoexacerbation' (eller 'falsk' försämring) orsakad av infektion, värme eller stress. Eftersom patienter med MS som behandlas med BOTOX <sup>®</sup> har en större risk för urinvägsinfektioner, är det möjligt att en sådan infektion kan framkalla 'en pseudoexacerbation' av MS.
Eventuellt fel i medicineringen, överdos på grund av felanvändning av 200 E injektionsflaska ( <i>i de länder där 200 E injektionsflaska är tillgänglig</i> )	BOTOX <sup>®</sup> är förpackat i injektionsflaskor (små glasbehållare) av olika storlekar (50 E injektionsflaska, 100 E injektionsflaska och 200 E injektionsflaska). Det är möjligt att läkaren oavsiktligt kan ge en överdos till patienten genom att ta BOTOX <sup>®</sup> från en 200 E injektionsflaska i stället för en av de lägre styrkorna.
Interaktion med läkemedel som kan förstärka effekten av BOTOX <sup>®</sup> för mycket.  (Interaktion med andra läkemedel som blockerar neuromuskulär transmission)	Om man använder vissa läkemedel som antibiotika (för att behandla infektioner), läkemedel som påverkar nervsystemet, eller läkemedel som avslappnar muskler samtidigt med BOTOX <sup>®</sup> , kan de förstärka effekten av BOTOX <sup>®</sup> och orsaka t.ex. överdriven muskelsvaghet.
Interaktion med ett läkemedel som innehåller botulinumtoxin (den aktiva substansen i BOTOX <sup>®</sup> ) given samtidigt eller inom flera månader.  (Interaktion med olika serotyper av botulinumtoxin samtidigt eller inom flera månader)	Det finns ett antal läkemedel från andra läkemedelsföretag förutom Allergan som också innehåller botulinumtoxin som aktiv substans. De andra botulinumtoxinprodukterna har liknande effekt som BOTOX <sup>®</sup> så att om de ges alltför snart inpå eller samtidigt kan patienten möjligen uppleva en för stark effekt av BOTOX <sup>®</sup> , såsom överdrivet stor muskelsvaghet.
<b>Indikationer för blåsstörningar</b>	
<b>Risk</b>	<b>Vad är känt</b>
Njurinfektion ('pyelonefrit') hos patienter som får injektioner i blåsväggen för att stoppa ofrivillig urinavgång ('urininkontinens') på grund av en överaktiv eller 'neurogen' blåsa ('neurogen' betyder orsakad av en sjukdom av nervsystemet eller sjukdom såsom myasthenia gravis eller ryggmärgsskada)  (Pyelonefrit hos patienter med blåsstörningar och urininkontinens)	Det är möjligt att blåsinfektioner blir värre och sprider sig från blåsan till andra delar av urinvägarna, speciellt till njuren. Pyelonefrit förekom sällan i de kliniska studierna angående användningen av BOTOX <sup>®</sup> vid behandlingen av urininkontinens. Svår pyelonefrit förekom endast i studierna om neurogen överaktivitet av detrusormuskeln (NDO). I studierna var förekomsten av pyelonefrit likadan mellan BOTOX <sup>®</sup> och placebo-patienter. I studierna om överaktiv urinblåsa (OAB) rapporterades ett fall av måttlig pyelonefrit i BOTOX <sup>®</sup> -gruppen och ingen i placebogruppen.
<b>Neurologiska indikationer (eller behandling av nervsystemets störningar)</b>	
Fallrisken hos vuxna patienter med ihållande muskelspasmer i vristen efter stroke. Fallrisken hos post-stroke patienter med fokal spasticitet i vristen.	Hos patienter med ökad risk att falla, skall läkaren bedöma om denna behandling är ändamålsenlig.

**Tabell 9–53 Bristfällig information om BOTOX<sup>®</sup>**

Risk	Vad är känt
<b>Alla indikationer</b>	
Graviditet	Under graviditeten har effekten av BOTOX <sup>®</sup> på fostret inte undersökts i kliniska studier. Dock har alla rapporter om användningen av BOTOX <sup>®</sup> under graviditeten följts noga. Hittills har man inte observerat något samband mellan användningen av BOTOX <sup>®</sup> och biverkningar under graviditet, deformiteter hos nyfödda eller spontana aborter. Det rekommenderas i produktresumén att BOTOX <sup>®</sup> inte bör användas under graviditeten om det inte är absolut nödvändigt.
Amning	Effekten av BOTOX <sup>®</sup> hos barn som ammas har inte undersökts i kliniska studier och man vet inte om BOTOX <sup>®</sup> återfinns i bröstmjölken. Dock har alla rapporter om användningen av BOTOX <sup>®</sup> under amningen följts noga. Hittills har man inte observerat något samband mellan användningen av BOTOX <sup>®</sup> och biverkningar hos nyfödda som ammas. Det rekommenderas i produktresumén att BOTOX <sup>®</sup> inte används under amning.
<b>Indikationer för blåsstorningar</b>	
Långvarig användning hos manliga patienter som får injektioner i blåsväggen för att stoppa ofrivillig urinavgång ('urininkontinens') orsakad av överaktiv urinblåsa.  (Långvarig användning hos manliga patienter med överaktiv blåsa)	I studierna där BOTOX <sup>®</sup> undersöktes vid behandlingen av urininkontinens fanns inte tillräckligt många manliga patienter för att fastställa om deras respons skiljer sig från de kvinnliga patienternas eller om det fanns biverkningar som förekom främst hos män.
<b>Neurologiska indikationer (eller behandling av nervsystemets störningar)</b>	
Användning hos patienter som får injektioner mot huvudvärk orsakad av överkonsumtion av mediciner.  (Användning hos patienter med huvudvärk orsakad av överkonsumtion av läkemedel [sekundär huvudvärk])	I kliniska studier om användningen av BOTOX <sup>®</sup> för behandling av kronisk migrän undersökte man inte patienter som fick BOTOX <sup>®</sup> för behandling av huvudvärk orsakad av överkonsumtion av mediciner.

### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder för BOTOX<sup>®</sup>

Andra riskminimeringsåtgärder finns i avsnitt som behandlar följande kända risker: överkänslighetsreaktioner, avlägsen spridning av toxin, dysfagi vid cervikal dystoni och kronisk migrän, urinvägsinfektioner och urinretention vid behandlingen av neurogen blåsa och överaktiv blåsa, eventuell risk för överdos vid felaktig användning av 200 E injektionsflaska och information som saknas om användningen vid graviditet och amning.

#### Tabell 9–54 Allergisk reaktion (överkänslighet)

<b>Riskminimeringsåtgärder: Patientinformation</b>	
Mål och motivering	Informera patienter om risken av svåra allergiska reaktioner efter behandlingen med BOTOX <sup>®</sup>
Sammanfattning av riskminimeringsåtgärderna	I patientmaterial (som läkaren ger åt patienten) finns information om BOTOX <sup>®</sup> -behandling, inklusive

	eventuella biverkningar och anvisning att kontakta läkare omedelbart om man känner tecken på en allvarlig allergisk reaktion (nässelfeber, svullnad av ansiktet/halsenväsande eller pipande andning, kraftlöshet och andnöd)
--	--

**Tabell 9–55 Avlägsen spridning av BOTOX® från injektionsstället (avlägsen spridning av toxin)**

<b>Riskminimeringsåtgärder: Information till hälsovårdspersonalen och patienten</b>	
Mål och motivering	Informera hälsovårdspersonalen och patienter om risken av avlägsen spridning av toxin, och lämplig hantering av den här risken för att minimera dess uppkomst och svårighetsgrad.
Sammanfattning av riskminimeringsåtgärderna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I patientmaterial (som läkaren ger åt patienten) finns information om BOTOX®-behandling, och eventuella biverkningar, inklusive biverkningar som berör avlägsen spridning av toxin.</li> <li>• I patientens 'informed consent' (medgivande)-blanketter vid kliniska studier för BOTOX® finns också en förklaring av avlägsen spridning av toxin. Denna text finns i alla patientens 'informed consent' -blanketter för alla kliniska studier sponsorerade av Allergan. Alla personer som deltar i av Allergan sponsorerade studier måste meddela att de förstår dokumentet och signerar det före början av studien och de får också en kopia av dokumentet.</li> <li>• Europeiska läkare fick ett gemensamt 'Dear Healthcare Professional' -brev år 2007 (när avlägsen spridning av toxin blev erkänd som en viktig risk för alla botulinumtoxinprodukter) och marknadsföringsmaterial reviderades för att motsvara innehållet i produktresumén angående avlägsen spridning av toxin.</li> <li>• Forskarens dokumentation (Investigator Brochure) för av Allergan-sponsorerade kliniska BOTOX®-studier innehåller uppdaterad information om avlägsen spridning av toxin. Detta dokument är en överblick över informationen angående effektiviteten och säkerheten av BOTOX®. Det har författats och distribuerats till alla läkare som deltar i någon av Allergan sponsorerade kliniska studier ('forskare'). Allergan följer distributionen och mottagandet av detta dokument.</li> <li>• Utbildningsprogram sponsorerade av Allergan som inkluderar information angående avlägsen spridning av toxin finns tillgängliga för personer som är kvalificerade att administrera BOTOX® ('injectors'). Dessutom ges före början av kliniska studier utbildning åt forskarna på forskarmöten angående avlägsen spridning av toxin.</li> <li>• På tillämpliga vetenskapliga möten har Allergan presentationsområden (monter) med säkerhetsinformation för hälsovårdspersonalen. Detta</li> </ul>

**Tabell 9–56 Svårighet att svälja (dysfagi) hos patienter som behandlas för cervikal dystoni eller kronisk migrän**

<b>Riskminimeringsåtgärder: Patientinformation</b>	
Mål och motivering	Att utbilda patienter angående risken för dysfagi efter behandlingen med BOTOX <sup>®</sup> för cervikal dystoni eller kronisk migrän.
Sammanfattning av riskminimeringsåtgärderna	I patientmaterial (som läkaren ger åt patienten) finns information om BOTOX <sup>®</sup> -behandlingen för cervikal dystoni eller kronisk migrän, inklusive eventuella biverkningar samt instruktion att kontakta läkare omedelbart om man får sväljningsvårigheter.

**Tabell 9–57 Urinvägsinfektion och oförmåga att tömma urinblåsan (urinretention) hos patienter som får BOTOX<sup>®</sup> injektioner i blåsväggen**

<b>Riskminimeringsåtgärder: Patientinformation</b>	
Mål och motivering	Att berätta för patienter om risken för urinvägsinfektion och oförmågan att tömma urinblåsan (urinretention). Hos patienter som får BOTOX <sup>®</sup> -injektioner i blåsväggen för att stoppa ofrivillig urinavgång (urininkontinens) orsakad av överaktiv urinblåsa eller neurogen urinblåsa. ('neurogen' betyder orsakad av en sjukdom av nervsystemet eller störning som myasthenia gravis eller ryggmärgsskada).
Sammanfattning av riskminimeringsåtgärderna	I patientmaterialet (som läkaren ger åt patienten) finns information om BOTOX <sup>®</sup> -behandling för överaktiv eller neurogen urinblåsa inklusive möjliga biverkningar samt instruktion att kontakta läkare omedelbart om man känner tecken på urinvägsinfektion (brännande känsla vid urinering och temperatur över 38 °C) eller oförmåga att tömma blåsan (urinretention).

**Tabell 9–58 Potentiella medicineringsfel, överdos på grund av felaktig användning av 200 E injektionsflaska**

<b>Riskminimeringsåtgärder: Information till hälsovårdspersonalen</b>	
Mål och motivering	Att berätta för hälsovårdspersonalen om en eventuell risk för överdosering p.g.a. felaktig användning av 200 E injektionsflaska.
Sammanfattning av riskminimeringsåtgärderna	Det finns utbildningsprogram sponsorerade av Allergan vilka inkluderar information angående möjlig överdosering p.g.a. felaktig användning av 200 E injektionsflaskan. Utbildningen är riktad till personer som är kvalificerade att administrera BOTOX <sup>®</sup> . Ytterligare, före kliniska studiernas början, ges forskarna som kommer att använda 200 E injektionsflaskor i sina studier, liknande utbildning vid studiemöten

	<p>(‘investigator meetings’).</p> <p>Följande information ges åt läkare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Information om att en 200 E injektionsflaska är nu tillgänglig inklusive en färgbild av förpackningen.</li> <li>o Betoning på att det på förpackningen finns färgkodad text i olika färger för att skilja mellan olika förpackningsstorlekar.</li> <li>o Betoning på att tillslutningssystemet (aluminium/plast) är färgkodat för att skilja mellan olika förpackningsstorlekar.</li> <li>o Varning för läkare att kontrollera den rätta storleken av injektionsflaskan före injektion.</li> <li>• Produktresumén har också uppdaterats med specifik information om 200 E injektionsflaskan och hur man hindrar oavsiktlig överdosering på grund av felaktig hantering.</li> </ul>
--	--

**Tabell 9–59 Graviditet**

<b>Riskminimeringsåtgärder: Information till forskare i kliniska studier och patienter</b>	
Mål och motivering	Att minimera exponeringen för BOTOX <sup>®</sup> under graviditeten vid kliniska studier genom att utbilda läkare som gör kliniska studier (‘prövaren’) och patienter som kan bli gravida under studien.
Sammanfattning av riskminimeringsåtgärderna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ett ‘Dear Investigator’ -brev skickades till alla aktiva forskare år 2007 med anvisning att i alla pågående och kommande kliniska BOTOX<sup>®</sup> -studier, ska kvinnliga patienter, som möjligen kan bli gravida under studien, genomgå screening att vara säkra att de inte är gravida innan studien inleds och också före varje BOTOX<sup>®</sup> -behandling.</li> <li>• I patientens informed consent -blanketter vid kliniska studier med BOTOX<sup>®</sup> nämns att alla kvinnor som möjligtvis kan bli gravida under studien med BOTOX<sup>®</sup> måste använda pålitlig prevention under studien och de som inte gör det måste uteslutas från studien. Detta står i patientens informed consent-blanketter i alla av Allergan sponsorerade kliniska studier med BOTOX<sup>®</sup>. Alla personer som deltar i av Allergan sponsorerade studier måste meddela att de förstår dokumentet och signera det före början av studien och de får också en kopia av dokumentet.</li> </ul>

### **VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning av BOTOX<sup>®</sup>**

Det finns inte studier som villkor för försäljningstillståndet.



## **VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning för VISTABEL**

### ***VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst som behandlas med VISTABEL***

#### **9.24 Glabellaveck (vertikala rynkor mellan ögonbrynen som uppkommer när man rynkar pannan) och rynkor i ögats utkant (kråksparkar/skrattrynkor)**

Området kring ögonen är ett av de första ställen där tecken på åldrandet syns (yttre ögonvinkel, skrattrynkor/kråksparkar). Man räknar med att 90- 95 % av kaukasiska kvinnor och 25 % av asiatiska kvinnor har märkbara vågräta skrattrynkor i ögats utkant vid 31-40 års ålder. Ett annat tidigt tecken av åldrandet är glabellavecken mellan ögonbrynen, som liknar 'nummer 11'. Uppskattningsvis har 70 % av kaukasiska kvinnor och 20 % av asiatiska kvinnor märkbara glabellaveck vid 31-40 års ålder. Dessa två typer av rynkor förekommer oftast tillsammans.

Åldrandet av ansiktet orsakas av 'atrofi' (kroppens vävnadsförlust) och förlusten av ansiktets rundhet, benskörhet, minskad elasticitet (hudens minskade förmåga att återhämta formen efter sträckning) och gravitation. Åldrandet påverkas också av genetiska faktorer, miljöfaktorer som exponering för solljus och cigarettrökens kemikalier. När huden förlorar sin elasticitet, kan upprepande ansiktsuttryck bli permanenta veck. Om rynkorna är synnerligen märkbara, kan de påverka patientens livskvalitet.

### ***VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av VISTABEL-behandlingen***

#### **9.25 Glabellaveck (vertikala rynkor mellan ögonbrynen som uppkommer när man rynkar pannan) och rynkor i ögats utkant (kråksparkar/skrattrynkor)**

Glabellaveck (vertikala rynkor mellan ögonbrynen): I två studier (191622-010, 191622-023) behandlades patienter med måttligt svåra eller svåra vertikala rynkor i pannan med antingen 20 E av VISTABEL (405 patienter) eller placebo (132 patienter). Läkarna som gjorde studien bedömde att jämfört med placebo minskade svårighetsgraden av glabellavecken i VISTABEL-gruppen signifikant

ända till dag 120 och responsen observerades hos 80 % av patienterna i VISTABEL-gruppen 30 dagar efter injektionen jämfört med placebogruppern där responsen observerades hos endast 3 % av patienterna. Vidare, 30 dagar efter behandlingen ansåg 89 % av patienterna som hade fått BOTOX® och 7 % som hade fått placebo att rynkorna hade lindrats måttligt eller väl. Efter avslutandet av dessa studier hade patienterna en möjlighet att delta i en långvarig fortsättningsstudie 191622-018 och få upprepade VISTABEL-behandlingar med 120 dagars intervaller. (Placebopatienterna i de två första studierna flyttades till VISTABEL -gruppen i långtidsstudien).

Rynkor i ögats utkant (skrattrynkor/kråksparkar): I två studier (191622-098, 191622-099) behandlades patienter med medelsvåra eller svåra rynkor i ögonvrån antingen med doser av VISTABEL av 24 E (528 patienter) eller placebo (529 patienter). I studien 191622-099 behandlades ytterligare hos 305 patienter både rynkor i ögonvrån och glabellaveck med en dos av 44 E VISTABEL. Efter två behandlingsomgångar och efter att studien 191622-099 avslutats kunde patienterna flytta till den långvariga fortsättningsstudien 191622-104 (Patienterna som fick placebo i den första studien flyttades till VISTABEL-gruppen eller placebogruppern i långtidsstudien). När patienten och läkaren vid maximalt leende bedömde rynkornas svårighet fanns det en signifikant skillnad mellan VISTABEL-gruppen och placebogruppern till fördel för VISTABEL-gruppen.

### VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen med VISTABEL

Ej relevant

### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor vid behandlingen med VISTABEL

Tabell 9–60 Viktiga kända risker för VISTABEL

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
<b>Alla indikationer</b>		
Allergiska reaktioner (Överkänslighetsreaktioner)	Allergiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall. Symptomen förekommer vanligen snart efter injektionen, och de kan variera från lindrigare reaktioner som nässelfeber till svårare reaktioner, som svullnad av ansiktet eller svalget, väsande eller pipande andning, kraftlöshet, andnöd, eller svåra hudproblem. I vissa fall kan de svåra reaktionerna vara livshotande.  Det finns en rapport om anafylaxi (en extrem allergisk reaktion) som har lett till döden; man vet inte om patientens reaktion berodde på BOTOX®, lidokain, eller något annat läkemedel.	Ja. Produktresumén för VISTABEL konstaterar att det inte får användas hos patienter som är allergiska (överkänsliga) mot botulinumtoxin typ A eller mot några andra innehållsämnen i VISTABEL (human albumin och natriumklorid). Det är också allmän känt att patienter som har haft astma, nässelfeber eller andra läkemedelsallergier, har större risk än vanligt att få en allergisk reaktion orsakad av ett läkemedel.
Patienter som har en sjukdom i nervsystemet som påverkar muskler, som myasthenia gravis (MG), Lambert-Eaton syndrom, amyotrofisk lateralskleros (Lou Gehrigs sjukdom), eller motorisk	Det finns rapporter i den medicinska litteraturen enligt vilka patienter som tidigare har haft en neuromuskulär sjukdom kan ha svårare biverkningar än vanligt, framför allt svårigheter att svälja	Ja. Produktresumén för VISTABEL varnar att biverkningarna kan vara svårare än vanligt hos patienter som tidigare har haft neuromuskulära störningar, och rekommenderar extrem försiktighet om VISTABEL

neuropati (där musklerna inte fungerar korrekt på grund av nervproblem)  (Existerande neuromuskulära sjukdomar)	(dysfagi) och andningssvårigheter.	används hos dessa patienter. Det är möjligt att risken för svåra biverkningar kan reduceras genom att använda lägsta möjliga dos, och i några fall genom att ge injektionen speciellt noggrant med ett medicinskt instrument, 'elektromyograf', som hjälper att styra injektioner.
Utveckling av resistens mot fördelaktiga effekter av VISTABEL (immunogenicitet, läkemedelsresistens och antikropps bildning)	Om VISTABEL ges för ofta eller dosen är för hög, kan kroppen bilda substanser som kallas 'antikroppar' som kan minska de fördelaktiga effekterna av VISTABEL. Det är ändå möjligt att få biverkningar även om de önskade effekten är nedsatt.	Ja. Produktresumén för VISTABEL rekommenderar att läkarna ska använda lägsta möjliga doser och så sällan som möjligt.
Avlägsen spridning av VISTABEL från administreringsstället (Avlägsen spridning av toxin)	Biverkningar i kroppsdelar avlägsna från injektionsstället (ställena) och de har rapporterats mycket sällan och de inkluderar reaktioner som muskelsvaghet, förstopning, omöjlighet att urinera, svårigheter att svälja, och mat och dryck av misstag kommer ner i lungorna (genom luftstrupen) i stället för magen, vilket i några fall kan leda till pneumoni (lunginflammation). Patienter har större risk för denna biverkning om de behandlas med doser som är högre än de rekommenderade doserna.	Ja. Produktresumén för VISTABEL rekommenderar att läkarna ska använda lägsta möjliga doser och i några fall rekommenderas att man använder ett medicinskt instrument, 'elektromyograf', som hjälper att styra injektioner så att de hjälper att identifiera injektionsstället så exakt som möjligt.
<b>Indikationer gällande rynkor i övre delen av ansiktet</b>		
Hängande ögonlock (ögonlocksptos) efter injektioner till vertikala rynkor mellan ögonbryn som förekommer vid maximal rynkning av pannan eller till rynkor i ögats utkant som förekommer vid maximalt leende efter att man har behandlat dem ensamt eller samtidigt med rynkor mellan ögonbryn som förekommer vid maximal rynkning av pannan. (Ögonlockptos vid godkända indikationer för behandling av rynkor i övre delen av ansiktet)	Ögonlockptos som kan ha samband med injektionstekniken, är förenlig med den muskelavslappande effekten av VISTABEL.	Ja. I produktresumén ges anvisningar för administrering för att minska risken för ögonlocksptos.

**Tabell 9–61 Viktiga eventuella risker för VISTABEL**

Risk	Vad är känt
<b>Alla indikationer</b>	
Guillain-Barrés syndrom	Guillain-Barrés syndrom är en störning där kroppens immunsystem attackerar delar av det perifera nervsystemet. Den här sjukdomens symptom är svaghet

	<p>av varierande grad eller en känsla av stickningar i ben, armar och/eller kroppen.</p> <p>Fall av Guillain-Barrés syndrom efter användningen av BOTOX<sup>®</sup> har endast rapporterats sporadiskt. För tillfället finns det ingen evidens att användningen av BOTOX<sup>®</sup> skulle öka risken för Guillain-Barrés syndrom.</p>
<p>Försämring av multipel skleros (MS) hos patienter som får injektioner i blåsväggen för att stoppa urinavgång ('urininkontinens') som beror på en överaktiv eller 'neurogen' blåsa (neurogen betyder orsakad av en sjukdom av nervsystemet eller sjukdom som myasthenia gravis eller ryggmärgsskada)</p> <p>(Försämring av multipel skleros)</p>	<p>Det naturliga förloppet av vilken sjukdom som helst innebär tider av försämring av själva sjukdomen. Detta stämmer också angående MS. En verklig försämring av MS är oförutsägbar och förekommer för det mesta utan förvarning. Baserat på hur BOTOX<sup>®</sup> fungerar är det osannolikt att BOTOX<sup>®</sup> ensamt kunde orsaka en försämring av MS.</p> <p>Patienter med MS kan dock uppleva något som kallas 'pseudoexacerbation' (eller 'falsk' försämring) orsakad av infektion, värme eller stress. Eftersom patienter med MS som behandlas med BOTOX<sup>®</sup> har en större risk för urinvägsinfektioner, är det möjligt att en sådan infektion kan framkalla 'en pseudoexacerbation' av MS.</p>
<p>Interaktion med läkemedel som kan förstärka effekten av VISTABEL för mycket.</p> <p>(Interaktion med andra läkemedel som blockerar neuromuskulär transmission)</p>	<p>Om man använder vissa läkemedel som antibiotika (för att behandla infektioner), läkemedel som påverkar nervsystemet, eller läkemedel som avslappnar muskler samtidigt med VISTABEL, kan de förstärka effekten av VISTABEL, och orsaka t.ex. överdriven muskelsvaghet.</p>
<p>Interaktion med ett läkemedel som innehåller botulinumtoxin (den aktiva substansen i VISTABEL) given samtidigt eller inom flera månader.</p> <p>(Interaktion med olika serotyper av botulinumtoxin samtidigt eller inom flera månader)</p>	<p>Det finns ett antal läkemedel från andra läkemedelsföretag förutom Allergan som också innehåller botulinumtoxin som aktiv substans. De andra botulinumtoxinprodukterna har liknande effekter som VISTABEL så att om de ges alltför snart inpå eller samtidigt kan patienten möjligen uppleva en för stark effekt av VISTABEL såsom överdrivet stor muskelsvaghet.</p>

**Tabell 9–62 Bristfällig information om VISTABEL**

Risk	Vad är känt
<b>Alla indikationer</b>	
Graviditet	Under graviditeten har effekten av VISTABEL på fostret inte undersökts i kliniska studier. Dock har alla rapporter om användningen av VISTABEL under graviditeten följts noga. Hittills har man inte observerat något samband mellan användningen av VISTABEL och biverkningar under graviditet, deformiteter i nyfödda eller spontana aborter. Det rekommenderas i produktresumén att VISTABEL inte bör användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.
Amning	Effekten av VISTABEL hos barn som ammas har inte undersökts i kliniska studier och man vet inte om VISTABEL återfinns i bröstmjölken. Dock har alla rapporter om användningen av VISTABEL under amning följts noga. Hittills har man inte observerat något samband mellan användningen av VISTABEL och biverkningar hos nyfödda som ammas. Det rekommenderas i produktresumén att VISTABEL inte används under amning.

## VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder för VISTABEL

Andra riskminimeringsåtgärder finns i avsnitt som behandlar följande kända risker: överkänslighetsreaktioner, avlägsen spridning av toxin och information av användningen vid graviditet och amning som saknas.

**Tabell 9–63 Allergisk reaktion (överkänslighet)**

<b>Riskminimeringsåtgärder: Patientinformation</b>	
Mål och motivering	Informera patienter om risken av svåra allergiska reaktioner efter behandling med VISTABEL
Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder	I patientanvisningar (som läkaren ger åt patienten) står information om BOTOX <sup>®</sup> -behandlingar, också om eventuella biverkningar och anvisning att kontakta läkare omedelbart om man känner tecken på en allvarlig allergisk reaktion (nässselfeber, svullnad av ansiktet/halsen, stridor eller pipande andning, kraftlöshet och andnöd)

**Tabell 9–64 Avlägsen spridning av Vistabel från injektionsstället (avlägsen spridning av toxin)**

<b>Riskminimeringsåtgärder: Information till hälsovårdspersonalen och patienten</b>	
Mål och motivering	Informera hälsovårdspersonalen och patienter om risken av avlägsen spridning av toxin, och lämplig hantering av den här risken för att minimera dess uppkomst och svårighetsgrad.
Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder	<ul style="list-style-type: none"><li>• I patientmaterial (som läkaren ger åt patienten) finns information om VISTABEL-behandlingar, inklusive eventuella biverkningar, också biverkningar som berör avlägsen spridning av toxin.</li><li>• I patientens 'informed consent' (medgivande) -blanketter vid kliniska studier för VISTABEL finns också en förklaring av avlägsen spridning av toxin. Denna text finns i alla patientens 'informed consent' -blanketter för alla kliniska studier sponsorerade av Allergan. Alla personer som deltar i av Allergan sponsorerade studier måste meddela att de förstår dokumentet och signerar det före början av studien och de får också en kopia av dokumentet.</li><li>• Europeiska läkare fick ett gemensamt 'Dear Healthcare Professional' -brev år 2007 (när avlägsen spridning av toxin blev erkänd som en viktig risk för alla botulinumtoxinprodukter) och marknadsföringsmaterial reviderades för att motsvara innehållet i produktresumén angående avlägsen spridning av toxin.</li><li>• Forskarens dokumentation (Investigator Brochure) för av Allergan-sponsorerade kliniska VISTABEL-studier innehåller uppdaterad information om avlägsen spridning av toxin. Detta dokument är en överblick över</li></ul>

	<p>informationen angående effektiviteten och säkerheten av VISTABEL. Det har författats och distribuerats till alla läkare som deltar i någon av Allergan sponsorerade kliniska studier ('forskare'). Allergan följer distributionen och mottagandet av detta dokument.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utbildningsprogram sponsorerade av Allergan som inkluderar information angående avlägsen spridning av toxin finns tillgängliga för personer som är kvalificerade att administrera VISTABEL ('injectors'). Dessutom ges före början av kliniska studier utbildning åt forskarna på forskarmöten angående avlägsen spridning av toxin.</li> <li>• På tillämpliga vetenskapliga möten har Allergan presentationsområden (monter) med säkerhetsinformation för hälsovårdspersonalen. Detta inkluderar information om avlägsen spridning av toxin.</li> </ul>

**Tabell 9–65 Graviditet**

<b>Riskminimeringsåtgärder: Information till forskare i kliniska studier och patienter</b>	
Mål och motivering	Att minimera exponeringen för VISTABEL under graviditeten vid kliniska studier genom att utbilda läkare som gör kliniska studier ('prövaren') och patienter som kan bli gravida under studien.
Sammanfattning av riskminimeringsåtgärderna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ett 'Dear investigator' -brev skickades till alla aktiva forskare år 2007 med anvisning att i alla pågående och kommande kliniska VISTABEL -studier, ska kvinnliga patienter, som möjligen kan bli gravida under studien genomgå screening att vara säkra att de inte är gravida innan studien inleds och också före varje VISTABEL-behandling.</li> <li>• I patientens informed consent -blanketter vid kliniska studier med VISTABEL nämns att alla kvinnor som möjligtvis kan bli gravida under studien med VISTABEL måste använda pålitlig prevention under studien och de som inte gör det måste uteslutas från studien. Detta står i patientens informed consent-blanketter i alla av Allergan sponsorerade kliniska studier med VISTABEL. Alla personer som deltar i av Allergan sponsorerade studier måste meddela att de förstår dokumentet och signera det före början av studien och de får också en kopia av dokumentet.</li> </ul>

### **VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning av VISTABEL**

Det finns inte studier som villkor för försäljningstillståndet.

### **VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan**

#### **Tabell 9–66 Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan**

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
EU-RMP v7.3	Oktober-2014	Inga nya säkerhetsfrågor	Uppdatering på begäran från referensmedlemsstat (Irland) under bedömning av version 7.2 (EU worksharing procedure IE/H/xxxx/WS/006)
EU-RMP v7.3	September-2014	Inga nya säkerhetsfrågor	Uppdatering på begäran från referensmedlemsstat (Irland) och berörda medlemsstater (Frankrike, Italien och Nederländerna) under bedömning av version 7.2 (EU worksharing procedure E/H/xxxx/WS/006)
EU-RMP v7.2	Maj-2014	<b>Tillägg av en viktig potentiell risk:</b> Fall av vuxna post-stroke patienter med fokal spasticitet av vrist <b>Återinställande av en viktig potentiell risk:</b> Guillain-Barrés syndrom <b>Komplettering av bristande information:</b> Användning hos patienter med överkonsumtion av läkemedel (sekundär huvudvärk)	Uppdatering på begäran av MHRA och från MRP - genomgången av spasticiteten av nedre extremiteter
EU-RMP v7.1	December-2013	<b>Tillägg av en känd viktig potentiell risk:</b> Ögonlocksptos i godkända indikationer vid behandling av rynkor i övre delen av ansiktet	Uppdatering på begäran från MRP-genomgången av behandlingen av laterala rynkor i ögonvrån
EU-RMP v7.0	Maj-2013	<b>Komplettering av bristande information:</b> Långvarig användning hos manliga patienter med överaktiv urinblåsa <b>Borttagning av viktiga potentiella risker:</b> Förslag att ta bort epileptiska anfall, kardiovaskulära händelser, död och Guillain-Barrés syndrom på basen av kumulativa analyser. <b>Borttagning av bristande information:</b> Förslag att ta bort nedsatt njur- och leverfunktion på basen av analyser och farmakologiska egenskaper av BOTOX®	Uppdatering på begäran från Danmark och Nederländerna Uppdatering för att kludera data om spasticitet av nedre extremiteterna Se bilaga 12.7, motivering att eliminera en viktig potentiell risk
EU-RMP v6.0	Oktober-2012	Inga nya säkerhetsfrågor	Uppdaterad för att

			inkludera behandlingen av laterala rynkor i ögonvrån
FR-RMP v4.3	April-2012	Inga nya säkerhetsfrågor	Uppdaterad på begäran från AFSSAPS
AU-RMP v5.0	Juni-2012	<b>Revidering av viktiga kända risker:</b> Urinvägsinfektion hos patienter med blåsstörning och urininkontinens	Uppdaterad för att inkludera data om behandlingen av överaktiv urinblåsa
EU-RMP v5.0	Mars-2012	<b>Revidering av en viktig potentiell risk:</b> Pyelonefrit hos patienter med blåsstörning och urininkontinens	
EU-RMP v4.2	Feb-2012	Inga nya säkerhetsfrågor	Uppdaterad för att innehålla uppdateringarna från EU-RMP v3.0.3, 3.0.4 och 4.1
EU-RMP v4.1	Juli-2011	<b>Tillägg av en viktig potentiell risk:</b> Försämring av multipel skleros	Uppdaterad på begäran av MHRA
EU-RMP v4.0	Oktober-2010	<b>Omklassificering till en viktig identifierad risk:</b> Urinvägsinfektion i neurogen detrusor-överaktivitet Urinretention i neurogen detrusor-överaktivitet <b>Tillägg av en viktig potentiell risk:</b> Pyelonefrit	Uppdaterad för att inkludera neurogen detrusor-överaktivitet
EU-RMP v3.0.4	Februari-2011	Inga nya säkerhetsfrågor	Uppdatering på begäran av IMB
EU-RMP v3.0.3	Januari-2011	Inga nya säkerhetsfrågor	Uppdatering på begäran av IMB
AU-RMP v3.2	Augusti-2010	<b>Tillägg av viktiga potentiella risker:</b> Interaktion med andra substanser som blockerar neuromuskulär transmission. Interaktion med olika botulinumtoxin serotyper samtidigt eller inom flera månader	Uppdatering på begäran av TGA
EU-RMP v3.0.2	Juni-2010	<b>Tillägg av en viktig känd risk:</b> Försämring av migrän eller okontrollerbar migrän/huvudvärk under behandlingen av kronisk migrän	Uppdatering på begäran av MHRA



EU-RMP v3.0.1	Maj-2010	<p><b>Tillägg av en viktig känd risk:</b> Immunogenecitet, läkemedelsresistens och bildning av antikroppar</p> <p><b>Tillägg av en viktig potentiell risk:</b> Död</p> <p><b>Revidering av viktiga kända risker:</b> Dysfagi i kronisk migrän och cervikal dystoni Avlägsen spridning av toxin</p> <p><b>Borttagning av viktig bristande information:</b> Läkemedelskonsumtion Nuvarande behandlingspraxis</p> <p><b>Revidering av viktig potentiell risk:</b> Överaktiv blåsa som inte godkänd indikation</p>	Uppdatering på begäran av MHRA
AU-RMP v3.1	Oktober-2009	Inga nya säkerhetsfrågor	Uppdatering på begäran av TGA
EU-RMP v3.0	Augusti-2009	<p><b>Revidering av en viktig potentiell risk:</b> Dysfagi i kronisk migrän</p>	Uppdatering för att inkludera kronisk Migrän
EU-RMP v2.0	Februari-2009	<p><b>Tillägg av viktiga potentiella risker:</b> Urinvägsinfektion i neurogen detrusor-överaktivitet Urinretention/ residualvolym efter urinering i neurogen detrusor-överaktivitet. Fel i dosering av medicin, överdosering orsakad av felaktig användning av 200 E injektionsflaska.</p> <p><b>Borttagning av viktiga identifierade risker:</b> Immunogenicitet, Läkemedelsresistens och bildning av antikroppar Dysfagi</p> <p><b>Borttagning av viktiga potentiella risker:</b> Blåsstenar Död</p> <p><b>Borttagning av viktig bristande information:</b> Pediatrik användning Geriatrisk användning</p> <p><b>Reviderad viktig potentiell risk:</b> Möjlig avlägsen spridning av toxin</p>	Uppdatering för att inkludera indikation på basen av senaste utveckling, neurogen detrusor-överaktivitet
EU-RMP v1.0	September-2007	<b>Tillägg av viktiga kända</b>	Uppdatering för att

		<p><b>risker:</b>  Överkänslighetsreaktioner  Immunogenicitet,  Läkemedelsresistens och  bildning av antikroppar  Dysfagi</p> <p><b>Tillägg av viktiga potentiella risker:</b>  Blåstenar  Spridning av toxin  Epileptiskt anfall  Kardiovaskulära störningar  Död  Guillain-Barrés syndrom</p> <p><b>Tillägg av viktig bristande information:</b>  Graviditet  Amning  Pediatrik användning  Geriatrisk användning  Användning vid nedsatt njur- eller leverfunktion  Läkemedelskonsumtion  Nuvarande  behandlingspraxis</p>	motsvara kraven av IMB och AFSSAPS
EU-RMP	Oktober-2006	<p><b>Viktig känd risk:</b>  Pre-existerande neuromuskulär sjukdom</p> <p><b>Viktig potentiell risk:</b>  Avlägsen effekt (reaktioner på basen av potentiell spridning)</p>	Begäran från Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), IMB och AFSSAPS att behandla bekymret med spridningen av toxinet i samband med alla <i>Clostridium botulinum</i> – toxiner