

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Botox (*Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile*)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Botox. Dokument opisuje w szczególności sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Botox, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych w zakresie brakujących informacji związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Botox.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) Botox oraz ulotka dla pacjenta zawierają najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, w szczególności jak produkt leczniczy BOTOX powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Botox.

I. Informacje o produkcie leczniczym i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Botox jest zarejestrowany do stosowania w następujących wskazaniach (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych informacji dotyczących wskazań):

- Objawowe leczenie kurczu powiek, połowicznego kurczu twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie:
- Objawowe leczenie dystonii szyjnej (kurczowy kręćz szyi)
- Objawowe leczenie ogniskowej spastyczności, z uwzględnieniem:
 - stawu skokowego i stopy u chodzących dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat lub starszych jako uzupełnienie terapii rehabilitacyjnej
 - nadgarstka i dłoni u dorosłych pacjentów po udarze
 - stawu skokowego i stopy u dorosłych pacjentów po udarze
- Leczenie uporczywej, ciężkiej pierwotnej nadpotliwości pach, która utrudnia codzienne funkcjonowanie i jest oporna na leczenie miejscowe
- Łagodzenie objawów u osób dorosłych spełniających kryteria migreny przewlekłej (ból głowy występujące przez ≥ 15 dni w miesiącu, z czego ≥ 8 dni z migreną) u pacjentów, którzy zareagowali niewystarczająco lub nie tolerują profilaktycznych leków przeciwmigrenowych
- Przejściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek na twarzy, gdy nasilenie tych zmarszczek ma istotny wpływ na stan psychologiczny dorosłych pacjentów:
 - umiarkowane do ciężkich pionowe zmarszczki między brwiami widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (zmarszczki gładziny czoła)
 - umiarkowane do ciężkich zmarszczki boczego kąta oka (kurze łapki) widoczne przy maksymalnym uśmiechu
 - umiarkowane do ciężkich zmarszczki boczego kąta oka widoczne przy maksymalnym uśmiechu i zmarszczki gładziny czoła widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi w przypadku jednoczesnego leczenia

- umiarkowane do ciężkich zmarszczki na czole związane z aktywnością mięśnia czołowego
Leczenie zaburzeń pęcherza moczowego
- Idiopatyczny pęcherz nadreaktywny z objawami nietrzymania moczu, nagłymi parciem na mocz i częstym oddawaniem moczu u dorosłych pacjentów, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leki antycholinergiczne lub ich nie tolerują
- Nietrzymanie moczu u dorosłych z neurogeną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z pęcherza neurogenego spowodowanego stabilnym uszkodzeniem rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego kręgosłupa lub stwardnieniem rozsianym

Botox zawiera jako substancję czynną neurotoksynę *Clostridium botulinum* typu A (Toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) i jest podawany w formie iniekcji.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Botox, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiającymi lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Botox wymieniono poniżej:

- Szczegółowe informacje, takie jak specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności oraz zalecenia dotyczące prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta i w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego Botox, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Botox to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób, żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie podawany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu leczniczego Botox. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

| | |
|---------------------------------------|---|
| Istotne zidentyfikowane ryzyka | Wszystkie wskazania |
| | Istniejące wcześniej zaburzenia nerwowo-mięśniowe |
| | Immunogenność, lekooporność i tworzenie przeciwciał |
| | Rozprzestrzenianie się toksyny do miejsc odległych od miejsca wstrzyknięcia |
| | Wskazania neurologiczne |
| | Dysfagia u pacjentów z dystonią szyjną i u pacjentów z przewlekłą migreną |
| Istotne potencjalne ryzyka | Wszystkie wskazania |
| | Błąd medyczny (rekonstrukcja z lidokainą) |
| | Wskazania dotyczące zaburzeń pęcherza |
| | Odmiedniczkowe zapalenie nerek u pacjentów ze schorzeniami pęcherza moczowego z nietrzymaniem moczu |
| Brakujące informacje | Brak |

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

| | |
|--|---|
| Istotne zidentyfikowane ryzyko: Istniejące wcześniej zaburzenia nerwowo-mięśniowe | |
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Globalna baza danych dotyczących bezpieczeństwa (ang. Global Safety Database, GSD) oraz literatura |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka | Pacjenci ze znanymi lub nierozpoznanymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych efektów ogólnoustrojowych, w tym ciężkiej dysfagii i upośledzenia oddychania, po zastosowaniu typowych dawek produktu leczniczego Botox. |
| Środki minimalizacji ryzyka | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u></p> <p><u>Rutynowe informowanie o ryzyku:</u></p> <p>W punkcie 4.4 ChPL dla produktów leczniczych Botox i Vistabel wymieniono ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania dla poszczególnych grup pacjentów</p> <p><u>Rutynowe działania minimalizujące ryzyko, zalecające określone kliniczne działania przeciwdziałające zagrożeniu:</u></p> <p>W ulotce dla pacjenta dla produktów leczniczych Botox i Vistabel wymieniono w punkcie 2 informacje ważne przed zastosowaniem leku</p> <p><u>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka wykraczające poza informacje o produkcie leczniczym:</u></p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Wielkość opakowania: fiolka do jednorazowego użytku</p> <p>Kategoria dostępności leku: Lek wydawany z przepisu lekarza</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka</p> |
|--|---|

| Istotne zidentyfikowane ryzyko: Immunogenność, lekooporność i powstawanie przeciwciał | |
|--|--|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Globalna baza danych dotyczących bezpieczeństwa (GSD) oraz literatura; analiza uczestników badań klinicznych |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka | Krytyczne czynniki przyczyniające się do powstania przeciwciał neutralizujących nie zostały dobrze scharakteryzowane. Niektóre badania sugerują, że podawanie produktu leczniczego Botox w krótszych odstępach czasu (część) lub w wyższych dawkach mogą prowadzić do większej częstości powstawania przeciwciał (Jankovic J. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia. Neurotox Res. 2006;9(2-3):145-148.; Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. Dis Mon.2002;48(5):336-356.). |
| Środki minimalizacji ryzyka | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u></p> <p><u>Rutynowe informowanie o ryzyku:</u></p> <p>Wymieniono w punkcie 4.4 ChPL dla produktu leczniczego Botox</p> <p>Wymieniono w punkcie 2 ulotki dla pacjenta dla produktu leczniczego Botox</p> <p><u>Rutynowe działania minimalizujące ryzyko, zalecające określone kliniczne działania przeciwdziałające zagrożeniu:</u></p> <p>W punkcie 4.2 ChPL dla produktu leczniczego Botox wymieniono zalecenia rekomendujące przeprowadzenie analizy powstawania przeciwciał neutralizujących w przypadku niepowodzenia leczenia</p> <p>W punkcie 4.4 ChPL dla produktu leczniczego Botox wymieniono zalecenie, aby nie przekraczać zalecanych dawek i częstotliwości podawania leku ze względu na powstawanie przeciwciał neutralizujących.</p> <p><u>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka wykraczające poza informacje o produkcie leczniczym:</u></p> <p>Wielkość opakowania: fiolka do jednorazowego użytku</p> <p>Kategoria dostępności leku: Lek wydawany z przepisu lekarza</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> |

| | |
|--|---|
| | Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka |
|--|---|

| | |
|--|---|
| Istotne zidentyfikowane ryzyko: Rozprzestrzenianie się toksyny do miejsc odległych od miejsca wstrzyknięcia | |
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Globalna baza danych dotyczących bezpieczeństwa (GSD) oraz literatura |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka | Wysokie dawki przekraczające dawki zalecane w ChPL oraz Ulotce dla pacjenta |
| Środki minimalizacji ryzyka | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u></p> <p><u>Rutynowe informowanie o ryzyku:</u></p> <p>Wymieniono w punkcie 4.4 i 4.9 ChPL dla produktu leczniczego Botox</p> <p>Wymieniono w punkcie 2 i 3 ulotki dla pacjenta dla produktu leczniczego Botox</p> <p><u>Rutynowe działania minimalizujące ryzyko, zalecające określone kliniczne działania przeciwdziałające zagrożeniu:</u></p> <p>W punkcie 4.4 ChPL dla produktu leczniczego Botox wymieniono zalecenie, aby nie przekraczać dawek i częstotliwości podawania ze względu na potencjalne ryzyko rozprzestrzeniania się toksyny</p> <p><u>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka wykraczające poza informacje o produkcie leczniczym:</u></p> <p>Wielkość opakowania: fiolka do jednorazowego użytku</p> <p>Kategoria dostępności leku: Lek dostępny na receptę</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka</p> |

| | |
|--|---|
| Istotne zidentyfikowane ryzyko: Dysfagia u pacjentów dystonią szyjną i z przewlekłą migreną | |
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Baza badań klinicznych, Globalna baza danych dotyczących bezpieczeństwa (GSD) oraz literatura |
| Czynniki ryzyka i grupy | Pacjenci z współistniejącymi zaburzeniami, które predysponują ich do |

| | |
|-----------------------------|---|
| ryzyka | <p>wystąpienia dysfagii (np. mózgowie porażenie dziecięce, osoby z wcześniej istniejącą dysfagią, zwężenia anatomiczne i zwężenie przełyku, patologie mięśniowo-szkieletowe wtórne do urazu, predyspozycje genetyczne, uraz)</p> <p>Pacjenci z dystonią szyjną</p> <p>Pacjenci z mniejszą masą mięśni szyi lub pacjenci otrzymujący obustronne wstrzyknięcia w mięsień mostkowo-obojczykowo-sutkowy.</p> <p>Pacjenci leczeni dawkami wyższymi niż zalecane</p> |
| Środki minimalizacji ryzyka | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u></p> <p><u>Rutynowe informowanie o ryzyku:</u></p> <p>Wymieniono w punkcie 4.4 i 4.8 ChPL dla produktu leczniczego Botox</p> <p>Wymieniono w punkcie 2 i 4 ulotki dla pacjenta dla produktu leczniczego Botox</p> <p><u>Rutynowe działania minimalizujące ryzyko, zalecające określone kliniczne działania przeciwdziałające zagrożeniu:</u></p> <p>W punkcie 4.4 ChPL dla produktu leczniczego Botox wymieniono zalecenie, dotyczące ograniczenia dawki u pacjentów z ryzykiem dysfagii</p> <p><u>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka wykraczające poza informacje o produkcie leczniczym:</u></p> <p>Wielkość opakowania: fiolka do jednorazowego użytku</p> <p>Kategoria dostępności leku: Lek wydawany z przepisu lekarza</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka</p> |

| | |
|--|--|
| Istotne zidentyfikowane ryzyko: Błąd medyczny (rekonstytucja z lidokainą) | |
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | Globalna baza danych dotyczących bezpieczeństwa (GSD) oraz literatura |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka | Dane pochodzące z Globalnej bazy danych dotyczących bezpieczeństwa (GSD), wskazują, że rekonstytucja z użyciem niewłaściwej substancji została zgłoszona jako błąd medyczny. |
| Środki minimalizacji | <u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> |

| | |
|--------|---|
| ryzyka | <p>W punkcie 4.2 i 6.6 ChPL wymieniono zalecenia dotyczące informowania pacjentów o ryzyku</p> <p><u>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka wykraczające poza informacje o produkcie leczniczym:</u></p> <p>Wielkość opakowania: fiolka do jednorazowego użytku</p> <p>Kategoria dostępności leku: Lek wydawany z przepisu lekarza</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka</p> |
|--------|---|

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Odmiedniczkowe zapalenie nerek u pacjentów z zaburzeniami pęcherza moczowego z nietrzymaniem moczu

| | |
|--|--|
| Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia | <p><u>Neurogenna nadreaktywność wypieracza:</u> dane z badań klinicznych i literatura</p> <p><u>Pęcherz nadreaktywny:</u> dane z badań klinicznych i literatura</p> |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka | <p><u>Neurogenna nadreaktywność wypieracza:</u> Utrzymujący się refluks pęcherzowo-moczowodowy i niedawna operacja urologiczna są czynnikami ryzyka odmiedniczkowego zapalenia nerek u pacjentów z pęcherzem neurogennym; niedrożność moczowodu (np. kamienie w moczowodzie)</p> <p><u>Pęcherz nadreaktywny:</u> niedawne zakażenie dróg moczowych i cukrzyca</p> |
| Środki minimalizacji ryzyka | <p><u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u></p> <p><u>Rutynowe informowanie o ryzyku:</u></p> <p>Nie dotyczy</p> <p><u>Rutynowe działania minimalizujące ryzyko, zalecające określone kliniczne działania przeciwdziałające zagrożeniu:</u></p> <p>W punkcie 4.2 ChPL oraz punkcie 2 ulotki dla pacjenta dla produktu leczniczego Botox wymieniono zalecenie, dotyczące profilaktycznego stosowania antybiotyków</p> <p><u>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka wykraczające poza informacje o produkcie leczniczym:</u></p> <p>Wielkość opakowania: fiolka do jednorazowego użytku</p> <p>Kategoria dostępności leku: Lek wydawany z przepisu lekarza</p> <p><u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka</p> |

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego Botox.

II.C.2 Inne badania porejestacyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego Botox.