



SVEA HOVRÄTT  
Patent- och  
marknadsöverdomstolen  
Rotel 020110

**BESLUT**  
2019-12-19  
Stockholm

Mål nr  
PMÖÄ 2680-18

Sid 1 (11)

## ÖVERKLAGAT AVGÖRANDE

Patent- och marknadsdomstolens beslut 2018-02-23 i ärende nr PMÄ 10925-16, se bilaga A

## PARTER

### Klagande

Allergan Inc  
2525 Dupont Drive, Irvine  
California 92612  
USA

Ombud: Advokaterna H.B. och M.M.W.

### Motpart

Patent- och registreringsverket  
PRV Stockholm  
Box 5055  
102 42 Stockholm

### SAKEN

Tillägsskydd för läkemedel

---

## PATENT- OCH MARKNADSÖVERDOMSTOLENS AVGÖRANDE

1. Patent- och marknadsöverdomstolen avslår Allergan Inc:s begäran om att domstolen ska inhämta ett förhandsavgörande från Europeiska Unionens domstol.
  2. Patent- och marknadsöverdomstolen avslår överklagandet.
- 

Dok.Id 1542983

**Postadress**  
Box 2290  
103 17 Stockholm

**Besöksadress**  
Birger Jarls Torg 16

**Telefon**  
08-561 670 00  
08-561 675 00

**E-post:** svea.avd2@dom.se  
www.svea.se

**Telefax**

**Expeditionstid**  
måndag – fredag  
09:00–16:30

## **BAKGRUND**

Allergan Inc (Allergan) har ansökt om tilläggsskydd för läkemedel avseende produkten botulinumtoxin typ A. Som grundpatent har det europeiska patentet EP 09175439.0 (EP 2 145 629) angetts. Produkten är enligt ansökan om tilläggsskydd angiven i patentkrav 1.

Grundpatentets patentkrav 1 lyder enligt följande:

“A botulinum toxin for use in the treatment of urge incontinence by increasing the bladder capacity of the patient, the botulinum toxin being for administration by injection into the lateral wall of the bladder.”

Allergan har som första godkännande att saluföra produkten som läkemedel (marknadsgodkännande) åberopat ett marknadsgodkännande för läkemedlet Botox från år 2013 (MG2013). För detta läkemedel finns även ett marknadsgodkännande från år 2011 (MG2011).

Utöver ett antal indikationer som avser annat än behandling av urininkontinens, avser det äldre marknadsgodkännandet MG2011 följande indikation:

”Urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor på grund av stabil ryggmärgsskada eller multipel skleros” (benämnd NDO). (Se bilaga 1 till Patent- och registreringsverkets beslut.)

I MG2013 har, utöver de indikationer som MG2011 anger, tillfogats följande indikation:

”Idiopatisk överaktiv urinblåsa med symptom på urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar hos vuxna patienter med otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot antikolinergiskt läkemedel” (benämnd IOAB).

## **YRKANDEN**

Allergan har yrkat att Patent- och marknadsöverdomstolen ska ändra Patent- och marknadsdomstolens beslut och bevilja ansökan om tilläggsskydd för produkten botulinumtoxin typ A.

Allergan har vidare yrkat att, för det fall Patent- och marknadsöverdomstolen inte anser att det är tydligt att Allergans ansökan om tilläggsskydd ska bifallas, domstolen ska inhämta ett förhandsavgörande från EU-domstolen angående tolkningen av vad som ska bedömas vara det första marknadsgodkännandet enligt artikel 3 d) i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggsskydd för läkemedel (tilläggsskyddsförordningen).

Patent- och registreringsverket har motsatt sig ändring av Patent- och marknadsdomstolens beslut och att ett förhandsavgörande inhämtas från EU-domstolen.

## **PARTERNAS TALAN**

Utöver vad parterna har fört fram i underinstanserna har de i Patent- och marknadsöverdomstolen anfört i huvudsak följande.

### **Allergan**

Grundpatentet skyddar en viss specificerad medicinsk användning av botulinumtoxin, nämligen användning för behandling av trängningsinkontinens. MG2013 ska anses vara det första marknadsgodkännandet för denna terapeutiska användning av botulinumtoxin typ A eftersom användningen enligt det äldre marknadsgodkännandet, MG2011, inte faller inom grundpatentets skyddsomfång.

Det har inte ifrågasatts att MG2013 faller inom skyddsomfånget för grundpatentet. Tilläggsskydd ska meddelas även om också användningen enligt MG2011 i någon del anses falla inom skyddsomfånget. Det bör endast vara det första marknadsgodkännandet som i sin helhet faller inom skyddsomfånget som ska anses vara det första

godkännandet i den mening som avses i artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen.

Vidare bör det faktum att användningen enligt två olika marknadsgodkännanden till någon del faller inom skyddsomfånget för samma grundpatent inte hindra beviljande av tilläggsskydd grundat på det senare marknadsgodkännandet så länge de indikationer som avses i de båda marknadsgodkännandena inte överlappar varandra.

### **Patent- och registreringsverket**

Den avgörande frågan är om den terapeutiska användningen som godkändes genom marknadsgodkännandet MG2011 också faller inom skyddsomfånget för grundpatentet och därmed ska anses utgöra det första marknadsgodkännandet enligt artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen. Trängningsinkontinens kan bero av flera olika sjukdomar, däribland NDO som anges i MG2011. Marknadsgodkännandet MG2013 kan därför inte anses avse en annan terapeutisk användning än MG2011 i den mening som avses i Neurim-domen (EU-domstolens dom den 19 juli 2012, Neurim Pharmaceuticals, C-130/11, EU:C:2012:489).

### **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

#### **Utgångspunkter för bedömningen**

Villkoren för erhållande av tilläggsskydd regleras i tilläggsskyddsförordningen. Enligt artikel 3 i förordningen ska följande villkor vara uppfyllda:

- a) Produkten skyddas av ett gällande grundpatent.
- b) Ett giltigt godkännande att saluföra produkten som läkemedel har lämnats i enlighet med direktiv 2001/83/EG respektive direktiv 2001/82/EG.
- c) Tilläggsskydd inte redan har meddelats för läkemedlet. (Jfr dock andra språkversioner, t.ex. den engelska: "the product has not already been the subject of a certificate")
- d) Det godkännande som avses under led b) är det första godkännandet att saluföra produkten som läkemedel.



Av artikel 1 b) i tilläggsskyddsförordningen följer att med produkt avses den aktiva ingrediensen eller kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel.

I nu aktuellt mål är parterna överens om att de första tre villkoren i artikel 3 i tilläggsskyddsförordningen, led a) – c), är uppfyllda. Frågan är om villkoret i led d) är uppfyllt, dvs. om det marknadsgodkännande som åberopats av Allergan till stöd för ansökan om tilläggsskydd, MG2013, ska anses vara det första godkännandet att saluföra produkten botulinumtoxin typ A som läkemedel.

**Utgör MG2013 det första marknadsgodkännandet enligt ordalydelsen av artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen?**

Patent- och marknadsöverdomstolen instämmer i Patent- och marknadsdomstolens bedömning att MG2013 inte kan betraktas som det första godkännandet för produkten botulinumtoxin typ A enligt ordalydelsen av artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen.

Denna bedömning får även stöd i EU-domstolens praxis. Enligt denna ska begreppet produkt i artikel 1 b) i tilläggsskyddsförordningen tolkas strikt (se t.ex. EU-domstolens dom den 4 maj 2006, Massachusetts Institute of Technology, C-431/04, EU:C:2006:291 samt EU-domstolens beslut den 17 april 2007, Yissum, C-202/05, EU:C:2007:214 och den 14 november 2013, Glaxosmithkline Biologicals, C-210/13, EU:C:2013:762).

Frågan är om det likväl kan finnas förutsättningar att betrakta MG2013 som det första marknadsgodkännandet i den mening som avses i artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen med stöd av den tolkning av bestämmelsen som framgår av EU-domstolens avgörande i Neurim-domen.

**Utgör MG2013 det första marknadsgodkännandet enligt artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen med tillämpning av Neurim-domen?**

I enlighet med vad Patent- och marknadsdomstolen har angett var det i Neurim-domen fråga om ett tilläggsskydd kunde meddelas baserat på ett marknadsgodkännande för

behandling av sömnproblem hos människor trots att ett tidigare marknadsgodkännande beviljats för samma aktiva ingrediens för reglering av fårs reproduktionsverksamhet. (Neurim-domen, punkterna 12–15). I Neurim-domen fastslog EU-domstolen att artiklarna 3 och 4 i tilläggsskyddsförordningen ska tolkas så att, i ett fall likt det som var aktuellt i det nationella målet, enbart det förhållandet att det föreligger ett tidigare marknadsgodkännande för ett veterinärläkemedel inte utgör hinder för att tilläggsskydd beviljas för en annan användning av samma produkt för vilken det meddelats ett marknadsgodkännande. Detta gäller under förutsättning att användningen skyddas av det grundpatent som åberopats till stöd för ansökan om tilläggsskydd. (Se Neurim-domen, punkt 27).

Efter Patent- och marknadsdomstolens beslut har EU-domstolen meddelat ett avgörande avseende tolkningen av artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen (EU-domstolens dom den 21 mars 2019, Abraxis Bioscience, C-443/17, EU:C:2019:238). Det var där fråga om en ny sammansättning av en känd aktiv ingrediens för vilken det tidigare hade meddelats ett marknadsgodkännande. När det gällde en ny sammansättning fann EU-domstolen att kravet på det första marknadsgodkännandet i artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen inte ska förstås som det första marknadsgodkännandet som omfattas av det berörda grundpatentet (punkterna 32–40). EU-domstolen klargjorde även att Neurim-domen utgör ett undantag från den strikta tolkningen av artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen och att detta undantag inte kan åberopas även om marknadsgodkännandet för den nya sammansättningen skulle vara det första som omfattas av det grundpatent som åberopats till stöd för ansökan om tilläggsskydd för denna nya sammansättning (punkt 43).

Som framgått ovan har EU-domstolen genom Neurim-domen öppnat för en möjlighet att under vissa omständigheter bevilja tilläggsskydd baserat på ett senare marknadsgodkännande trots förekomsten av ett tidigare marknadsgodkännande avseende samma aktiva ingrediens. Enligt Patent- och marknadsöverdomstolens mening har EU-domstolen emellertid genom Abraxis-domen tydliggjort att Neurim-domen utgör ett undantag som inte kan tolkas extensivt. Enligt Patent- och marknadsöverdomstolen innebär Abraxis-domen vidare att bedömningen av om ett marknadsgodkännande utgör det första godkännandet att saluföra produkten som läkemedel enligt artikel 3 d) i

tillägsskyddsförordningen alltså är kopplad till begreppet ”produkt” i artikel 1 b) i förordningen.

Frågan om undantaget i Neurim-domen är tillämpligt eller inte får därför bedömas utifrån de kriterier som anges i den domen (punkterna 25–27). För att Neurim-domens undantag ska vara tillämpligt i det föreliggande fallet krävs alltså att användningen enligt patentkrav 1, som parterna är överens om motsvarar användningen enligt MG2013, utgör en annan användning av botulinumtoxin typ A i förhållande till användningen enligt MG2011. För att kunna avgöra detta måste skyddsomfånget för patentkrav 1 enligt grundpatentet tolkas och en bedömning ske om MG2011 faller inom detta.

Såsom Patent- och marknadsdomstolen har redogjort för bestäms patentskyddets omfattning av patentkraven och för förståelse av patentkraven får ledning hämtas från beskrivningen (39 § patentlagen, 1967:837, se även artikel 69 i den europeiska patentkonventionen från år 2000, EPC 2000). Som Patent- och marknadsdomstolen har angett ska detta inte förstås som att ett patents skyddsomfång ska bestämmas genom en strikt bokstavstolkning av patentkraven och att beskrivning och ritningar får användas endast för att tolka oklarheter i patentkraven. Det ska inte heller förstås så att patentkraven endast tjänar som riktlinjer för att fastställa skyddsomfånget och att skyddet omfattar allt som en fackman, som studerat beskrivning och ritningar, anser att patenthavaren avsett att skydda. Det är istället fråga om en tolkning som ligger mellan dessa ytterligheter, som bereder patenthavaren ett skäligt skydd och samtidigt ger tredje man en rimlig säkerhet. (Se NJA 2000 s. 497 med vidare hänvisning till EPC:s protokoll om tolkningen av artikel 69.) Om det i beskrivningen förekommer begrepp som också finns i kraven, kan beskrivningens definition gå före en ordboksdefinition av särdraget. Det är nämligen tillåtet att i ett patent hålla sig med egna definitioner. (Se Domeij, Patenträtt, 2007, s. 105.)

Vidare ska skyddsomfånget bestämmas mot bakgrund av uppfinningstanken, som den framgår av patentskriften, och med beaktande av vad som vid ansökningsdagen, eller i

förekommande fall prioritetsdagen, var känd teknik (se Patent- och marknadsöverdomstolens dom den 10 juli 2017 i mål nr PMT 6900-16, med vidare hänvisning till Westlander och Törnroth, Patent, 1995, s. 281 f).

Patent- och marknadsöverdomstolen konstaterar följande.

Som angetts ovan lyder grundpatentets patentkrav 1 enligt följande:

A botulinum toxin for use in the treatment of urge incontinence by increasing the bladder capacity of the patient, the botulinum toxin being for administration by injection into the lateral wall of the bladder.

Patentkrav 1 i patentet föreskriver alltså botulinumtoxin för användning vid behandling av trängningsinkontinens (urge incontinence) genom ökning av patientens blåskapacitet, där botulinumtoxinet tillförs genom injektion i urinblåsans sidovägg. För förståelsen av patentkravet, i nu aktuellt avseende, måste begreppet trängningsinkontinens (urge incontinence) tolkas. En sådan tolkning ska i första hand ske utifrån patentbeskrivningen och det som däri anges beträffande trängningsinkontinens.

Av beskrivningen framgår, som Patent- och marknadsdomstolen har redogjort för, att uppfinningen avser behandling av urologiska sjukdomar av neurologiskt ursprung liksom behandling av liknande sjukdomar (neuronally-mediated urologic and related disorders), stycke [0016]. Vidare framgår att uppfinningen syftar till att tillhandahålla en säker och billig metod för patienter som inte är inlagda på sjukhus (out patients) för att öka blåskapaciteten hos en trängningsinkontinenspatient (an urge incontinence patient), stycke [0017]. Ett ytterligare ändamål med uppfinningen anges vara att tillhandahålla sammansättningar (compositions) för detta terapeutiska ändamål samt att tillhandahålla doseringar och administreringsmetoder för sammansättningar som kan användas för att förebygga och behandla detta neurologisk-urologiska tillstånd (provide dosages and methods of administration for compositions useful for the prevention and treatment of this neurological-urological condition), stycke [0018].

Under rubriken detaljerad beskrivning av den föredragna utföringsformen (preferred embodiment) framgår följande. Urologisk-neurologiska tillstånd eller sjukdomar

(urological-neurological condition or disorder) anges inbegripa många medicinska tillstånd som beror på spastisk dysfunktion och/eller degenerering av den sakrala reflexbågen (spastic dysfunction and/or degeneration of the sacral reflex arcs). Som exempel anges bl.a. endometrios, urininkontinens, prostatasjukdomar, urinretention och neurogen blåsdysfunktion (neurogenic bladder dysfunction) varibland ryggmärgsskada (spinal cord injury) och multipel skleros (MS) exemplifieras. Efter uppräkningsen anges att den aktuella uppfinningen avser trängningsinkontinens (urge incontinence), stycke [0024]. Därefter anges grundläggande hur behandlingen av den neurologisk-urologiska sjukdomen (the basis for the treatment of the neurological-urological condition according to the invention) enligt uppfinningen fungerar, föredragen utföringsform m.m., stycke [0025] f.

Fyra av de exempel på utföringsformer som ges i beskrivningen handlar om effekten på prostatan i experiment på råttor (Exempel 1 och 2 samt Exempel 4 och 5).

Begreppet trängningsinkontinens (urge incontinence) nämns inte i dessa sammanhang. Utöver detta finns exempel på utföringsformer vid humanstudier. I Exempel 3 beskrivs effekten av injektion av botulinumtoxin i tre studier på människor. Del 1 avser behandling av en patient med blåstömningssproblem (recalcitrant voiding dysfunction), styckena [0042]–[0043]. Del 2 avser behandling av en kvinna som är delvis förlamad (kota T12) (T12 paraparetic) till följd av en traumatisk skada fjorton år tidigare. Kvinnan anges lida av trängningsinkontinens (urge incontinence). (Se stycke [0044].) Del 3 avser behandling av en man med smärta i perineum (perineal pain) efter strålbehandling av prostatacancer, stycke [0045]. Det sista exemplet, Exempel 6, avser patienter som lider av olika sjukdomar hänförliga till prostatan (benign prostatic hyperplasia, abacterial prostatitis or prostatodynia), stycke [0049].

Utöver vad som framgått ovan nämns inte begreppet trängningsinkontinens (urge incontinence) i beskrivningen.

Patent- och marknadsöverdomstolen gör följande bedömning.

Patentskriften definierar inte begreppet trängningsinkontinens (urge incontinence).

Begreppet nämns dock efter en uppräkningsen av ett antal urologiska åkommor som enligt

beskrivningen kan behandlas med botulinumtoxin. Den närmare ledning som patentskriften ger i fråga om vad som avses med trängningsinkontinens (urge incontinence) är det exempel som avser en delvis förlamad kvinna som led av denna åkomma, stycke [0044]. Det är alltså endast detta exempel som kan användas för tolkning av begreppet trängningsinkontinens (urge incontinence).

Utifrån beskrivningen, med hänsyn till vad som anges om uppfinningens syften och föredragna utföringsform, och med särskild vikt vid det enda exempel på trängningsinkontinens som ges, bedömer Patent- och marknadsöverdomstolen att den användning av botulinumtoxin för behandling av trängningsinkontinens (urge incontinence) som anges i patentkrav 1 i patentet måste anses omfatta behandling av patienter med neurogen trängningsinkontinens vilka är delvis förlamade och därmed kan lida av en ryggmärgsskada.

I enlighet med vad som angetts ovan avser MG2011 följande indikation:

”urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor på grund av stabil ryggmärgsskada eller multipel skleros” (NDO).

Patentkravets 1 omfattning sådant det tolkats med ledning av beskrivningen måste anses innefatta den i MG2011 angivna användningen av botulinumtoxin vad gäller patienter med ryggmärgsskada som lider av trängningsinkontinens. Användningen enligt patentet, som enligt parterna också motsvarar användningen enligt MG2013, avser därmed inte en annan användning än den för vilket ett marknadsgodkännande redan har meddelats. Under sådana förhållanden finns inte förutsättningar att bevilja tilläggsskydd. Patent- och marknadsöverdomstolen delar således underinstansernas bedömning att MG2013 inte utgör det första marknadsgodkännandet för produkten med den tolkning som detta begrepp har fått i EU-domstolens praxis.

### **Ska ett förhandsavgörande inhämtas?**

Enligt Patent- och marknadsöverdomstolen behövs ingen vägledning i fråga om hur tilläggsskyddsförordningen ska tolkas för att kunna avgöra ärendet. Det saknas därmed

skäl att inhämta ett förhandsavgörande från EU-domstolen. Allergans begäran därom ska därför avslås.

### **Sammanfattande bedömning**

Då förutsättningarna för att bevilja tilläggsskydd inte är uppfyllda ska Allergans överklagande avslås.

### **Överklagande**

Det saknas skäl att göra undantag från huvudregeln att Patent- och marknadsöverdomstolens beslut inte får överklagas (se 1 kap. 3 § tredje stycket lagen, 2016:188, om patent- och marknadsdomstolar). Detta beslut får därför inte överklagas.

I avgörandet har deltagit hovrättsråden Ulrika Ihrfelt och Magnus Ulriksson, hovrättsassessorn Clara Cederberg, referent, samt tekniska experterna f.d. patenträttsrådet Rune Näsman och f.d. patentrådet Marianne Bratsberg.

Föredragande har varit Malin Bergwik.



STOCKHOLMS TINGSRÄTT  
Patent- och marknadsdomstolen

**PROTOKOLL**  
2018-02-23  
Handläggning i  
Stockholm

Aktbilaga 58  
Mål nr  
PMÄ 10925-16

Handläggning i parternas utevaro

**RÄTTEN**

Rådmannen Ylva Aversten, patentråden Yvonne Siösteen, referent, och Anna Hedberg

**PROTOKOLLFÖRARE**

Referenten

**PARTER**

**Klagande**

Allergan Inc  
2525 Dupont Drive, Irvine  
California 92612  
USA

Ombud: Advokaterna H.B. och M.M.W.

**Motpart**

Patent- och registreringsverket  
PRV Stockholm  
Box 5055  
102 42 Stockholm

**SAKEN**

Tilläggsskydd för läkemedel

**ÖVERKLAGAT AVGÖRANDE**

Patent- och registreringsverkets (PRV) beslut den 12 november 2015 angående  
tilläggsskyddsansökan 1390037-8, se [bilaga 1](#)

Dok.Id 1795926

---

| Postadress                   | Besöksadress                | Telefon                                                                                    | Telefax        | Expeditionstid                 |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------|
| Box 8307<br>104 20 Stockholm | Rådhuset,<br>Scheelegatan 7 | 08- 561 654 70<br><b>E-post:</b> stockholms.tingsratt@dom.se<br>www.stockholmstingsratt.se | 08- 561 650 05 | måndag – fredag<br>08:00–16:00 |



**BAKGRUND**

The Regents of the University of Colorado ingav till PRV den 30 juli 2013 en ansökan om tilläggsskydd för läkemedel avseende produkten botulinumtoxin. Tilläggsskyddet och grundpatentet överläts i juli 2015 till Allergan Inc.

Som grundpatent angavs det europeiska patentet EP 09175439.0 (EP 2 145 629) avseende användning av neurotoxinterapi för behandling av urologiska och relaterade rubbningar. Uppgifter om var produkten är angiven i patentkraven angavs i ansökan om tilläggsskydd vara i patentkrav 1. Patentansökan gjordes den 15 juli 1998 och har prioritet från 15 juli 1997. Under handläggningen vid EPO infördes i beskrivning och patentkrav uttrycket ”trängningsinkontinens”, hämtat från utföringsexempel 3. Patent meddelades den 4 april 2012.

Produktdefinitionen ändrades senare i PRV till ”botulinumtoxin typ A”.

Grundpatentets patentkrav 1 i svensk översättning lyder:

1. Botulinumtoxin för användning vid behandling av trängningsinkontinens genom ökning av patientens blåskapacitet, där botulinumtoxinet tillförs genom injektion i urinblåsans sidovägg.

Allergan återopade som första godkännande för försäljning enligt artikel 3 d) i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggsskydd för läkemedel (tilläggsskyddsförordningen) att läkemedlet Botox har erhållit godkännande att saluföras som läkemedel (marknadsgodkännande) i Sverige sedan 21 februari 2013 med nummer 2122:2012/26008, och som första godkännande av produkten som läkemedel i EES-området, marknadsgodkännande från Finland den 16 januari 2013 med nr 263103-5/2012 (MG2013). Den däri angivna nya indikationen var ”Idiopatisk överaktiv urinblåsa med symptom på urininkontinens, trängningar och täta blåstömningar hos vuxna patienter med otillräckligt svar på, eller är intoleranta mot antikolinergiskt läkemedel” (IOAB).

PRV avslog genom det överklagade beslutet ansökan om tilläggsskydd för produkten ”botulinumtoxin typ A”. Verket anförde att MG2013 inte är det första godkännandet

att saluföra produkten botulinumtoxin typ A, som är den aktiva ingrediensen, som läkemedel och att en förlängd skyddstid därför inte kunde meddelas med hänsyn till villkoret i artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen. Redan den 21 oktober 2011 godkändes Botox med den aktiva ingrediensen botulinumtoxin typ A för försäljning i Sverige för indikationen ”Urininkontinens hos vuxna med neurogen överaktiv detrusor (NDO) till följd av neurogen blåsa på grund av stabil subcervikal ryggmärgsskada eller multipel skleros” (MG2011).

Vidare grundade PRV beslutet på att i den mån NDO-patienter som lider av multipel skleros (MS) kan känna trängningar faller denna indikation inom grundpatentets skyddsomfång och att en orsak till trängningsinkontinens kan vara neurologisk sjukdom eller skada på nerverna till urinblåsan.

PRV gjorde bedömningen att det inte är klargjort att EU-domstolens dom C-130/11 Neurim Pharmaceuticals, EU:C:2012:489 (Neurimdomen) kan tolkas så att den är tillämplig utöver de omständigheter som presenteras i den domen. Domen är inte tillämplig då det tidigare daterade marknadsgodkännandet för Botox var godkänt för försäljning för en användning (NDO) som innefattar en användning (trängningsinkontinens) som skyddas av grundpatentet.

## **YRKANDEN**

Allergan har i Patent- och marknadsdomstolen i första hand yrkat att PRV:s beslut av den 12 november 2015 om att avslå ansökan om tilläggsskydd nr 1390037-8 upphävs och att tilläggsskydd för produkten ”botulinumtoxin typ A” ska beviljas.

I andra hand har Allergan yrkat att, om Patent- och marknadsdomstolen finner att EU-rätten är oklar, domstolen ställer frågor till EU-domstolen för tolkning av tilläggsskyddsförordningen med hänsyn till hur tilläggsskyddsförordningen ska tolkas med avseende på om ett marknadsgodkännande ska anses vara det första marknadsgodkännandet i enlighet med Neurimdomen då grundpatentet skyddar samma produkt

och inherent uppnår en ytterligare terapeutisk effekt som motsvarar den patenterade terapeutiska användningen men som inte nämns i marknadsgodkännandet.

## **GRUNDER OCH UTVECKLING AV TALAN**

Allergan har till utveckling av talan i huvudsak anfört följande.

Ansökan uppfyller de krav som ställs i artikel 3 i tilläggsskyddsförordningen i enlighet med följande.

- a) Det i ärendet aktuella läkemedlet Botox som innehåller den aktiva ingrediensen Botulinumtoxin typ A skyddas av det gällande grundpatentet, jfr artikel 3 a).
- b) Ett giltigt godkännande att saluföra Botox som läkemedel har lämnats i enlighet med direktiv 2001/83/EG genom MG2013, jfr artikel 3 b).
- c) Tilläggsskydd har inte tidigare lämnats för läkemedlet, jfr artikel 3 c).
- d) Det godkännande som avses under b) är det första godkännandet att saluföra Botox som läkemedel, jfr artikel 3 d).

Vid ansökningsdagen för grundpatentet uppfattade fackmannen att patentet omfattar botulinumtoxin för användning vid behandling av trängningsinkontinens. Fackmannen skulle utifrån en funktionell tolkning av begreppet inte anse att uttrycket ”trängningsinkontinens” i patentkrav 1 var tvetydigt. Fackmannen behöver därför inte gå närmare in i beskrivningen för att söka ledning om begreppets mening.

Oaktat detta beskriver patentet både neurologiska och urologiska tillstånd samt prostatabesvär och därtill relaterade tillstånd. Grundpatentet är inte begränsat till neurologiska besvär som t.ex. NDO.

NDO faller inte inom skyddsomfånget för grundpatentet och MG2011 utgör därmed inte ett hinder för beviljande av tilläggsskydd. NDO är en annan användning än vad som avses i grundpatentet.

Även om domstolen skulle anse att det finns en överlappning mellan det tidigare marknadsgodkännandet för NDO och grundpatentet hindrar det inte beviljande av tilläggsskydd. Användningen av Botox för behandling av idiopatisk överaktiv urinblåsa (IOAB) med trängningsinkontinens avser ”en annan produkt” än NDO i tilläggsskyddsförordningens mening.

NDO och IOAB är vidare två olika medicinska indikationer vilket klargörs i ”Guidelines on Neuro-urology”, 2015. ”Trängningar” definieras vanligen som ett plötsligt och kraftigt behov att tömma blåsan. En patient med trängningsinkontinens känner trängningar och blir inkontinent eftersom trängningen är så kraftig att personen inte kan hålla sig. Detta förutsätter dock att personen känner av trängningar, dvs. upplever behovet att tömma blåsan och har normal känsel i bäckenområdet.

Neurogen inkontinens innebär att sjukdomen orsakats av neurologiska sjukdomar och orsakar detrusoröveraktivitet. Trängningsinkontinens är inte en sådan sjukdom som uppstår med anledning av t.ex. ryggmärgsskada eller MS. Trängningsinkontinens nämns inte heller bland symtomen på neuourologiska sjukdomar. En stor del av dessa patienter, t.ex. patienter med ryggmärgsskador, har ingen känsla i bäckenområdet som resultat av sina skador. Detta betyder att de inte kan känna trängningar. Därmed faller NDO som orsakas av ryggmärgsskador utanför grundpatentets skyddsomfång.

Botox godkännande för försäljning för att behandla IOAB är en medicinsk användning som motsvarar den som skyddas av grundpatentet. Vidare är IOAB-godkännandet den första tillämpningen som helt faller under grundpatentets skyddsomfång.

MG2013 och MG2011 är två olika indikationer av en tidigare känd substans. Indikationerna NDO och IOAB har olika orsaker (neurologisk eller okänd), olika diagnosmetoder, olika doseringsregimer, olika syften med behandling samt ger olika resultat.

Trängningsinkontinens kan inte anses vara ett karaktärsdrag för NDO och MG2011 nämner inte behandling av trängningar. Det faktum att MG2011 eventuellt innefattar

administration till ett fåtal MS-patienter vars sjukdom ännu inte fortskridit till det stadium där patienten tappar all känsel och där således vissa kan uppleva trängningar kan inte likställas med ett marknadsgodkännande för behandling av trängningsinkontinens.

Även om det således kan förekomma viss överlappning mellan den godkända NDO-indikationen och grundpatentets skyddsomfång kan MG2011 inte anses vara den första terapeutiska indikationen som helt skyddas av grundpatentet.

Den nya terapeutiska användningen av botulinumtoxin typ A är resultatet av en stor mängd forsknings- och utvecklingsarbete. Det tog nästan 15 år från ansökningsdagen för patentet tills tillräcklig data var tillgänglig för att hälsomyndigheter skulle kunna meddela ett marknadsgodkännande för användning av botulinumtoxin för behandling av IOAB.

Klaganden har åberopat rättsutlåtanden av professorerna Bengt Domeij, Karl-Dietrich Sievert och Arndt van Ophoven. Professorerna Domeij och Sievert har dessutom kompletterat sina första utlåtanden.

#### *Övrigt*

I ärendet har sammanträde innehållande förhör med professor Karl-Dietrich Sievert hållits.

#### **BEDÖMNING**

Patent- och marknadsdomstolen konstaterar inledningsvis att den aktiva ingrediensen (produkten) i både det åberopade marknadsgodkännandet från 2013 (MG2013) och det tidigare godkännandet från 2011 (MG2011) är ”botulinumtoxin typ A”. Enligt domstolen kan MG2013 därför inte betraktas som det första godkännandet för produkten enligt ordalydelsen i artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen.

Allergan har gjort gällande att i enlighet med EU-domstolens avgörande i Neurimdomen ska MG2013 kunna räknas som det första godkännandet eftersom de terapeutiska indikationerna NDO och IOAB i de två olika godkännandena skiljer sig åt och eftersom MG2013 är det första godkännandet för den medicinska användningen som motsvarar den som skyddas av grundpatentet. Dessutom har bolaget anfört att eftersom grundpatentet inte omfattar NDO kan MG2011, i enlighet med Neurimdomen, inte utgöra det första godkännandet.

Patent- och marknadsdomstolen konstaterar vidare att Neurimdomen fastslog att tilläggsskydd baserat på ett marknadsgodkännande för behandling av sömnproblem med melatonin var möjligt att få trots att ett tidigare marknadsgodkännande beviljats för samma aktiva ingrediens för reglering av fårs reproduktionsverksamhet. I domen klargjordes att, under de förhållanden som därvid rådde, enbart det förhållandet att det föreligger ett tidigare marknadsgodkännande för en terapeutisk användning inte hindrar att tilläggsskydd beviljas för en annan terapeutisk användning av samma aktiva ingrediens och som fått marknadsgodkännande vid ett senare datum. En förutsättning enligt domen är dock att användningen skyddas av grundpatentet som åberopats till stöd för ansökan om tilläggsskydd, se punkterna 26 och 27 i Neurimdomen. Definitionen av vad som är en aktiv ingrediens ändrades dock inte genom Neurimdomen, jfr senare domar från EU-domstolen C-210/13 Glaxosmithkline Biologicals, EU:C 2013:762 och C-631/13 Forsgren, EU:C 2015:13 samt Patentbesvärsträttens avgörande 12-068.

#### *Skyddas IOAB av grundpatentet?*

Enligt klaganden omfattar patentkrav 1 i grundpatentet botulinumtoxin typ A för behandling av IOAB-patienter medan behandling av NDO-patienter inte faller inom skyddsomfånget. Det kan dock enligt klaganden inte uteslutas att behandling av en grupp MS-patienter som fortfarande kan känna trängningar faller under patentets skyddsomfång och att det därmed kan förekomma viss överlappning mellan den godkända NDO-indikationen och grundpatentets skyddsomfång.

Skyddsomfånget för ett patent bestäms enligt 39 § patentlagen (artikel 69 i European Patent Convention 2000, EPC) av patentkraven. För förståelse av patentkraven får ledning hämtas från beskrivningen. Artikel 69 får inte förstås så att ett patents skyddsomfång ska bestämmas genom en strikt bokstavstolkning av patentkraven och att beskrivningen endast får användas för att tolka oklarheter i patentkraven, jfr bl.a. Patent- och marknadsöverdomstolens avgörande PMT 744-16.

För förståelse av den patenterade uppfinningen och tolkningen av patentkraven är det väsentligt att fastställa den uppfinningstanke som framgår av patentskriften. Analysen ska ske utifrån vad en fackman kan utläsa ur patentskriften utgående från teknikens ståndpunkt. Patentkrav 1 ska vidare tolkas såsom en fackman skulle förstå uppfinningen enligt patentkravet vid ansökans inlämningsdag som i föreliggande fall är prioritetsdagen, dvs. den 15 juli 1997.

Trängningsinkontinens definierades vid ansökningsdagen som urininkontinens tillsammans med trängningskänslor (stark känsla av att behöva tömma blåsan) ("The involuntary loss of urine associated with a strong desire to void (urgency)"), jfr "Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function", 1988, s.423 till vilken professor Sievert hänvisar i sitt kompletterande utlåtande inkommet till Patent- och marknadsdomstolen den 21 december 2017.

Av grundpatentets beskrivning framgår av stycke [0016] att uppfinningen avser behandling av urologiska sjukdomar av neurologiskt ursprung liksom behandling av liknande sjukdomar ("neuronally-mediated urologic and related disorders") som beror av spastisk dysfunktion och/eller degenerering av den sakrala reflexbågen ("spastic dysfunction and/or degeneration of the sacral reflex arcs"). Bl.a. exemplifieras sjukdomarna urininkontinens, MS, ryggmärgsskada, stroke, Parkinsons sjukdom, prostatit, prostatasjukdomar m.m., jfr stycke [0024].

Dessa exemplifierade sjukdomar får enligt Patent- och marknadsdomstolen anses utgöra icke begränsande exemplifieringar av bakomliggande orsaker till ”trängningsinkontinens” i patentkrav 1.

Enligt domstolens bedömning skulle därför en fackman som studerar patentkrav 1 i ljuset av beskrivningen uppfatta att uttrycket ”trängningsinkontinens” i patentkrav 1 omfattar patienter som har trängningsinkontinens utan någon särskild begränsning till den bakomliggande orsaken. Detta innebär enligt domstolen att indikationen IOAB omfattas av grundpatentet.

*Avser MG2013 det första marknadsgodkännandet i enlighet med vad som avses i Neurimdomen?*

Som domstolen funnit ovan kan MG2013 inte betraktas som det första marknadsgodkännandet för produkten ”botulinumtoxin typ A” enligt ordalydelsen i artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen.

I Neurimdomen kom EU-domstolen fram till att det ändå finns en möjlighet att, under vissa förutsättningar, och trots att det finns ett tidigare marknadsgodkännande för en viss produkt, ett senare marknadsgodkännande för samma produkt kan räknas som det första marknadsgodkännandet.

EU-domstolen fann att när en produkt godkännts för en terapeutisk användning, som motsvarar den som skyddas av grundpatentet, kan detta godkännande betraktas som det första marknadsgodkännandet enligt artikel 3 d) i tilläggsskyddsförordningen även om ett tidigare godkännande erhållits för samma produkt med en annan terapeutisk användning, jfr punkterna 26 och 27 i Neurimdomen.

I Merck Manual of Medical Information, Home Edition, Merck Research Laboratories, 1997, s. 631-632, indelas urininkontinens i sex olika typer varav trängningsinkontinens är en av dessa. Den vanligaste orsaken till trängningsinkontinens är urinvägsinfektion.



Även om det hos äldre personer vanligtvis inte finns någon känd orsak kan orsaker till trängningsinkontinens hos dem också vara överaktiv blåsa och neurologiska sjukdomar såsom stroke och demens (se bilaga 2).

MG2013 avser bl.a. godkännande under rubriken ”Dysfunktion i urinblåsan” för förutom den i MG2011 tidigare godkända NDO-indikationen dessutom för IOAB-indikationen.

Såsom framgår av de i ärendet aktuella marknadsgodkännandena innebär båda indikationerna att patienten lider av urininkontinens p.g.a. en dysfunktion i urinblåsan/detrusorn som beror av en överaktiv urinblåsa. Båda indikationerna behandlas genom att botulinumtoxin typ A injiceras i urinblåsan. Liksom i marknadsgodkännandena ska enligt patentkrav 1 botulinumtoxinet tillföras genom injektion i urinblåsans sidovägg i syfte att öka patientens blåskapacitet. Ett av syftena med uppfinningen är att tillhandahålla en säker och billig metod för att öka urinblåsans kapacitet hos patienter med trängningsinkontinens.

Enligt professor Sievert finns skillnader mellan de två indikationerna i form av olika doseringsregimer, olika diagnosmetoder, olika syften med behandlingarna och olika resultat samt att NDO-patienter med ”motor urgency” har ett patologiskt utökat detrusortryck (pathologic extended detrusor pressure) vilket inte gäller för IOAB-patienter med ”motor urgency”, jfr professor Sieverts kompletterande utlåtande. Dessa skillnader, som inte omfattas av patentkrav 1, kan dock enligt domstolens bedömning i föreliggande fall inte innebära att MG2013 kan anses utgöra det första marknadsgodkännandet i enlighet med tilläggs-skyddsförordningen.

Enligt Patent- och marknadsdomstolens bedömning skiljer sig omständigheterna i föreliggande ärende från de som var för handen i Neurimdomen. Mot bakgrund av att EU-domstolen i Neurimdomen gör ett avsteg från den bokstavliga tolkningen av tilläggs-skyddsförordningen bör Neurimdomen dessutom inte tolkas extensivt.

Av utredningen i ärendet genom professorerna Arndt van Ophovens och Sieverts utlåtanden liksom även av förhöret med professor Sievert framgår att vissa NDO-patienter såsom MS-patienter har symptomet trängningar. Även om det i MG2011 inte nämns något om symptomet trängningar var det således känt vid ansökans inlämnande att patienter som led av urininkontinens till följd av neurologiska skador såsom MS, stroke och demens kunde känna trängningar åtminstone i början av sjukdomsutvecklingen, jfr s. 6 i det kompletterande yttrandet från klaganden.

Det här visar, enligt domstolens bedömning, att MG2013 inte kan anses avse en annan terapeutisk användning av botulinumtoxin typ A jämfört med MG2011 i den mening som avses i Neurimdomen och följaktligen att MG2013 således inte kan anses vara det första godkännandet att introducera botulinumtoxin typ A på marknaden.

Vad professor van Ophoven framfört om att NDO- och IOAB-patientgrupper inte överlappar varandra vid tester för kliniska prövningar ändrar inte denna bedömning.

Domstolen har redan tidigare, enligt ovan, kommit fram till att enligt tilläggsskyddsförordningens ordalydelse i artikel 3 d) ska marknadsgodkännandet från år 2011 betraktas som det första marknadsgodkännandet för produkten ”botulinumtoxin typ A”.

Med hänsyn till att det inte råder någon tvekan om hur tilläggsskyddsförordningen ska tolkas i nu aktuella avseenden finns inte skäl att begära något förhandsavgörande från EU-domstolen.

Mot denna bakgrund ska överklagandet lämnas utan bifall.

## **BESLUT**

1. Patent- och marknadsdomstolen beslutar att inte inhämta förhandsavgörande från EU-domstolen.
2. Patent- och marknadsdomstolen avslår överklagandet i själva saken.

**HUR MAN ÖVERKLAGAR**, se bilaga 3 (DV 406B)

Överklagande, ställt till Patent- och marknadsöverdomstolen, ska ha kommit in till Patent- och marknadsdomstolen senast den 16 mars 2018.

Prövningstillstånd krävs.

Yvonne Siösteen

Protokollet uppvisat

Bilaga 7

**PRV**

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET

**AVSLAG**

Beslutsdatum 2015-11-12

Tilläggsskyddsansökan nr 1390037-8  
Grundpatent nr 09175439.0

BERGENSTRÄHLE &amp; PARTNERS AB

BOX 17704  
118 93 STOCKHOLM SE

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

---

**Beslut**

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

**Se nästa sida**

**Hur man överklagar PRV:s beslut**

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

Patentbesvärsrätten  
Patent- och registreringsverket  
Box 5055  
102 42 Stockholm

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

## **Skäl till beslutet**

### **Ansökan**

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

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

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

### **Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggsskydd för läkemedel (tilläggsskyddsförordningen)**

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

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

### **Det återopade marknadsgodkännandet**

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

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

### **Tidigare marknadsgodkännande**

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

### **Neurimdomen (C-130/11)**

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

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

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

I punkterna 25-27 i domen drar domstolen slutsatsen:

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

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

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

#### **Sökandens argumentation i sammanfattning**

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

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

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

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

#### PRV:s bedömning

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

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

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

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

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

#### Slutsats

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

Beslutande

  
Carolina Palmcrantz

Föredragande

  
Terese Sandström

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

BOTOX

100 Allergan-enheter

Pulver till injektionsvätska, lösning.

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

\* från *Clostridium botulinum*

Enheter av botulinumtoxin är inte utbytbara mellan olika produkter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Botox är indicerat för behandling av:

Blefarospasm, hemifacial spasm och associerade fokala dystonier.

Cervikal dystoni (spastisk torticollis).

Fokal spasticitet

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

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

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

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

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



**Följande information är mycket viktig:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

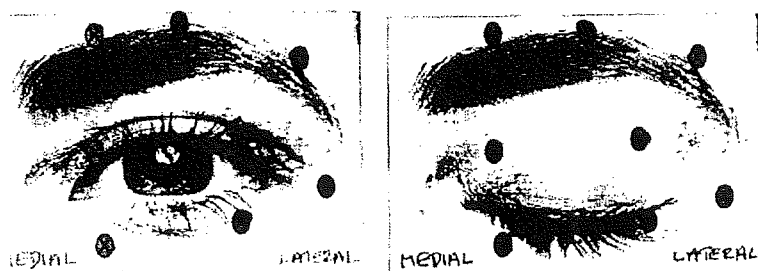
Säkerhet och effekt vid Botox-behandling för urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor hos barn (under 18 år) har inte fastställts.

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

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

#### Blefarospasm/hemifacial spasm

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



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

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

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

### Cervikal dystoni

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

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

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

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

### Juvenil cerebral pares

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

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

Fokal spasticitet i övre extremiteten i samband med stroke

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

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

I kontrollerade kliniska studier tillfördes följande doser:

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

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

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

Primär hyperhidros i axillerna

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

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

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

Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor

Patienter bör inte ha urinvägsinfektion under behandlingen.

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

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

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

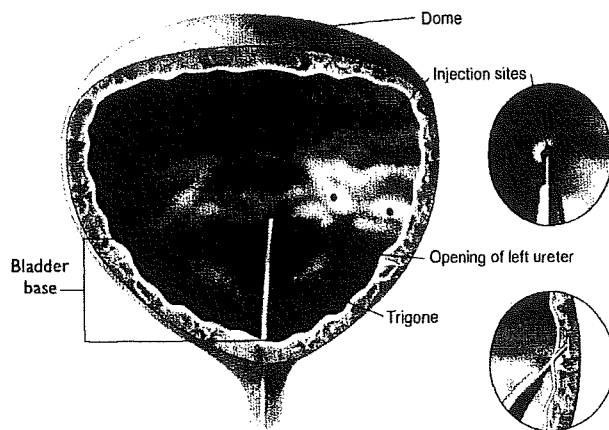
Den rekommenderade dosen är 200 enheter Botox som 1 ml (~6,7 enheter) injektioner på 30 olika ställen i detrusorn.

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

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

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

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



### Samtliga indikationer

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

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Botox är kontraindicerat:

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

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

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

#### 4.4 Varningar och försiktighetsmått

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Blefaros spasm

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

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

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

#### Cervikal dystoni

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

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

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

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

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



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

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

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

#### Primär hyperhidros i axillerna

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

#### Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor

Lämplig medicinsk försiktighet bör iakttas när cystoskopi utförs.

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

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

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

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

### **4.6 Graviditet och amning**

#### *Graviditet*

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

#### *Amning*

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

##### **a) Allmänna**

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

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

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

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

##### **b) Biverkningar – frekvens per indikation**

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

#### *Blepharospasm/hemifacial spasm*

##### *Centrala och perifera nervsystemet*

Mindre vanliga: Yrsel, facialispares, försvagad ansiktsmuskulatur.

##### *Ögon:*

Mycket vanliga: Ögonlocksptos.

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

*Hud och subkutan vävnad:*

Vanliga: Ekkymos  
 Mindre vanliga: Hudutslag, dermatit.

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*

Vanliga: Irritation, ansiktsödem.  
 Mindre vanliga: Trötthet.

*Cervical dystoni*

*Infektioner och infestationer:*

Vanliga: Rinit, infektion i övre luftvägarna.

*Centrala och perifera nervsystemet*

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

*Ögon:*

Mindre vanliga: Dubbelseende, ögonlocksptos.

*Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:*

Mindre vanliga: Dyspné, dysfoni.

*Magtarmkanalen:*

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

*Muskuloskeletala systemet och bindväv:*

Mycket vanliga: Muskelsvaghet.  
 Vanliga: Muskelstelhet, ömhet.

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*

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

*Juvenil cerebral pares*

*Infektioner och infestationer:*

Mycket vanliga: Virusinfektion, öroninfektion.

*Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga: Somnolens, onormal gång, parestesi.

*Hud och subkutan vävnad:*

Vanliga: Hudutslag.

*Muskuloskeletala systemet och bindväv:*

Vanliga: Myalgi, muskelsvaghet och smärta i extremiteterna.

*Njurar och urinvägar:*

Vanliga: Urininkontinens.

*Skador och förgifningar och behandlingskomplikationer:*

Vanliga: Fall

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*

Vanliga: Sjukdomskänsla, smärta vid injektionsstället och asteni.

*Fokal spasticitet i övre extremiteten i samband med stroke*

*Psykiska störningar:*

Mindre vanliga: Depression, sömnlöshet.

*Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga: Ökat muskeltonus

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

*Öron och balansorgan:*

Mindre vanliga: Yrsel.

*Blodkärl:*

Mindre vanliga: Ortostatisk hypotension.

*Magtarmkanalen:*

Mindre vanliga: Illamående, oral parestesi

*Hud och subkutan vävnad:*

Vanliga: Ekkymos och purpura.

Mindre vanliga: Dermatitis, klåda, hudutslag.

*Muskuloskeletala systemet och bindväv:*

Vanliga: Smärta i extremiteterna och muskelsvaghet.

Mindre vanliga: Artralgi och bursit.

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*

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

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

Vissa av de mindre vanliga biverkningarna kan vara sjukdomsrelaterade.

### *Primär hyperhidros i axillerna*

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga: Huvudvärk och parestesi.

#### *Blodkärl:*

Vanliga: Blodvallningar.

#### *Magtarmkanalen:*

Mindre vanliga: Illamående

#### *Hud och subkutan vävnad:*

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

#### *Muskuloskeletala systemet och bindväv:*

Vanliga: Smärta i extremiteterna

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

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*

Mycket vanliga: Smärta vid injektionsstället

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

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

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

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

### *Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor*

#### *Infektioner och infestationer*

Mycket vanliga: Urinvägsinfektion

#### *Psykiska störningar*

Vanliga: Sömnlöshet

*Magtarmkanalen*

Vanliga: Förstoppning

*Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Vanliga: Muskelsvaghet, muskelkramp

*Njurar och urinvägar*

Mycket vanliga: Urinretention (urinstopp)

Vanliga: Hematuri\*, dysuri\*, blåsdivertikel

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga: Trötthet, onormal gång

*Skador, förgifningar och behandlingskomplikationer*

Vanliga: Autonom dysreflexi\*, fall

*\* behandlingsrelaterade biverkningar*

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

Ingen förändring i typen av biverkningar observerades vid upprepad dosering.

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

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

c) Ytterligare information

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

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

Följande biverkningar har rapporterats efter att läkemedlet börjat marknadsföras: dysartri, magsmärtor, dimsyn, synstörningar, pyrexia, ansiktsförlamning, ansiktspares, hypoestesi, illamående, myalgi, pruritus, hyperhidros, alopeci (inklusive ögonfransavfall), diarré, anorexi,

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

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

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

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

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

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

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

## **4.9 Överdoser**

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

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

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

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

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

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

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

## KLINISKA STUDIER

### *Primär hyperhidros i axillerna*

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

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

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



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

#### *Urininkontinens på grund av neurogen överaktiv detrusor*

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

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

Nedan presenteras resultaten från de sammanslagna pivotala studierna:

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

|                                                                                          | <b>Botox<br/>200 enheter<br/>(N=227)</b> | <b>Placebo<br/>(N=241)</b> | <b>p-värden</b>   |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| <b>Urininkontinensfrekvens per vecka*</b>                                                |                                          |                            |                   |
| Genomsnittligt utgångsvärde                                                              | 32,4                                     | 31,5                       |                   |
| Medelförändring i vecka 2                                                                | -17,7                                    | -9,0                       | p<0,001           |
| <b>Medelförändring i vecka 6<sup>a</sup></b>                                             | <b>-21,3</b>                             | <b>-10,5</b>               | <b>p&lt;0,001</b> |
| Medelförändring i vecka 12                                                               | -20,6                                    | -9,9                       | p<0,001           |
| <b>Högsta cystometrisk kapacitet (ml)</b>                                                |                                          |                            |                   |
| Genomsnittligt utgångsvärde                                                              | 250,2                                    | 253,5                      |                   |
| <b>Medelförändring i vecka 6<sup>b</sup></b>                                             | <b>+153,6</b>                            | <b>+11,9</b>               | <b>p&lt;0,001</b> |
| <b>Högsta detrusortryck under 1:a ofrivilliga detrusorkontraktion (cmH<sub>2</sub>O)</b> |                                          |                            |                   |
| Genomsnittligt utgångsvärde                                                              | 51,5                                     | 47,3                       |                   |
| <b>Medelförändring i vecka 6<sup>b</sup></b>                                             | <b>-32,4</b>                             | <b>+1,1</b>                | <b>p&lt;0,001</b> |

| Totaluppmätt<br>inkontinens <sup>c,d</sup> | livskvalitet | vid |        |        |         |
|--------------------------------------------|--------------|-----|--------|--------|---------|
| Genomsnittligt utgångsvärde                |              |     | 35,37  | 35,32  |         |
| Medelförändring i vecka 6 <sup>b</sup>     |              |     | +25,89 | +11,15 | p<0,001 |
| Medelförändring i vecka 12                 |              |     | +28,89 | +8,86  | p<0,001 |

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

<sup>a</sup> Primärt effektmått

<sup>b</sup> Sekundärt effektmått

Totalpoängen för <sup>c</sup> I-QOL sträcker sig från 0 (mest problem) till 100 (inga problem alls).

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

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

Patienterna fick konsekvent respons på ny behandling för alla effektmått.

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### a) Allmänna egenskaper för den aktiva substansen:

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

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

### b) Egenskaper vid användning hos patienter:

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

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Reproduktionsstudier

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

**Övriga studier**

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

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

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Humant albumin

Natriumklorid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

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

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C) eller i djupfryst tillstånd (-5°C eller kallare)

För förvaringsanvisningar för färdigberedd lösning, se avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

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

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions- och övrig hantering**

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

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
County Mayo  
Irland

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

16116

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2000-06-16 / 2009-02-28

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2011-10-21

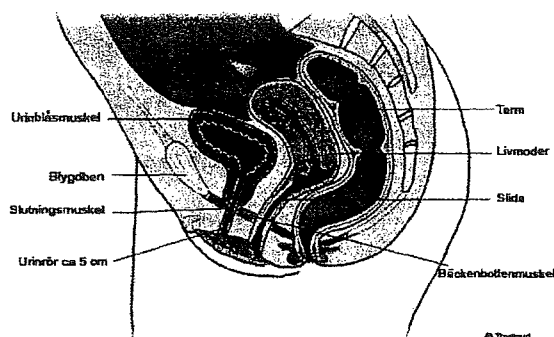
Utskrivet 2015-10-12



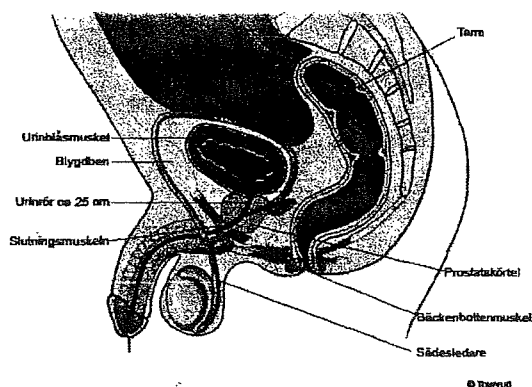
Vårdhandboken

## Urininkontinens hos vuxna [Urininkontinens]

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



Kvinnans urinvägar



Mannens urinvägar

## Olika former av urininkontinens

### Ansträngningsinkontinens

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

### Trängningsinkontinens

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

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

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



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

### Blandinkontinens

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

### Överaktiv blåsa

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

### Nykturi

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

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

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

### Överrinningsinkontinens

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

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

### Neurogena blåsrubbningar

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

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

## Andra typer av urininkontinens

Andra typer av inkontinens [18]

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

## Övrigt

### Iatrogen urininkontinens

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

### Idiopatisk urininkontinens

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

### Missbildningar

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

**Revideringsdatum** 2014-09-11

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

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

**Faktagranskare:** Lena Karlsson, leg. sjukgymnast/uroterapeut, Öbackamottagningen, Umeå

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





Bilaga 2

THE  
**MERCK**  
**MANUAL**  
 OF  
 MEDICAL INFORMATION

HOME EDITION



Robert Berkow, M.D., EDITOR-IN-CHIEF

Mark H. Beers, M.D., ASSOCIATE EDITOR

Andrew J. Fletcher, M.B., B.Chir., SENIOR ASSISTANT EDITOR

## Editorial Board

Lawrence K. Altman, M.D.  
 Susan J. Blumenthal, M.D., M.P.A.  
 Philip K. Bondy, M.D.  
 Preston V. Dilts, Jr., M.D.  
 Douglas A. Drossman, M.D.  
 L. Jack Faling, M.D.  
 Eugene P. Frenkel, M.D.

Glen O. Gabbard, M.D.  
 Robert A. Hoekelman, M.D.  
 Gerald L. Mandell, M.D.  
 Edwina A. McConnell, R.N., Ph.D.  
 Fred Plum, M.D.  
 G. Victor Rossi, Ph.D.  
 Paul H. Tanser, M.D., F.R.C.P.(C)

Published by

MERCK RESEARCH LABORATORIES

Division of

Merck & Co., Inc.  
 Whitehouse Station, N.J.

1997

Medicinska biblioteket  
 Regionsjukhuset

1999 -01- 14

701 85 ÖREBRO

REF

Finn  
 april 1992



## Editorial and Production Staff

Executive Editor Keryn A.G. Lane  
Senior Staff Editor William J. Kelly  
Senior Staff Editor Susan T. Schindler

Design Director Lynn Foulk  
Illustrator Michael Reingold  
Indexer Ann Cassar  
Production Editor Debra G. Share  
Textbook Production Coordinator Diane C. Zenker  
Medical Textbook Coordinator Dorothy A. Bailey  
Executive Assistant Diane C. Bobrin  
Secretary Louise C. Freer

Publisher Gary Zelko  
Advertising and Promotional Supervisor Pamela J. Barnes

Library of Congress Catalog Number 96-080494  
ISBN 0911910-87-5

Copyright © 1997 by Merck & Co., Inc.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or used in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the Publisher. Inquiries should be addressed to The Merck Manuals Department, P.O. Box 4, Merck & Co., West Point, PA 19486.

Printed in the United States of America





low. Potassium citrate may be given to increase a low urine level of citrate, a substance that inhibits calcium stone formation. A high level of oxalate in the urine, which contributes to calcium stone formation, may result from excess consumption of foods high in oxalate, such as rhubarb, spinach, cocoa, nuts, pepper, and tea, or from certain intestinal disorders. A change in diet may help, and the underlying disorder is treated.

Rarely, calcium stones result from another disorder, such as hyperparathyroidism, sarcoidosis, vitamin D toxicity, renal tubular acidosis, or can-

cer. In such cases, the underlying disorder is treated.

For stones that contain uric acid, a diet low in meat, fish, and poultry is recommended, because these foods increase the level of uric acid in the urine. Allopurinol may be given to reduce the production of uric acid. Potassium citrate may be given to make the urine alkaline, because uric acid stones form when urine acidity increases. Drinking large amounts of fluids also helps.

For struvite stones—which indicate a urinary tract infection—antibiotics are given.

## CHAPTER 129

# Neurogenic Bladder

*A neurogenic bladder is the loss of normal bladder function caused by damage to part of the nervous system.*

A neurogenic bladder may result from a disease, an injury, or a birth defect affecting the brain, spinal cord, or nerves leading to the bladder, its outlet (the opening into the urethra from the bladder), or both. A neurogenic bladder can be underactive, in which it is unable to contract (noncontractile) and unable to empty well, or it can be **overactive (spastic)**, emptying by uncontrolled reflexes.

### Causes

An underactive bladder usually results from interruption of local nerves supplying the bladder. The most common cause in children is a birth defect of the spinal cord, such as spina bifida or a myelomeningocele (a protrusion of the spinal cord through the vertebrae).▲

An overactive bladder usually results from an interruption of normal control of the bladder by the spinal cord and brain. A common cause is an injury or a disorder, such as multiple sclerosis, affecting the spinal cord, which may also result in paralysis of the legs (paraplegia) or the arms and legs (quadriplegia). Often, such an injury first causes the bladder to become flaccid for days,

weeks, or months (the shock phase). Later, it becomes overactive and empties without voluntary control.

### Symptoms

The symptoms vary, according to whether the bladder is underactive or overactive.

Because an underactive bladder usually doesn't empty, it stretches until it becomes very large. This enlargement usually isn't painful because the bladder stretches slowly and has little or no local nerve supply. In some cases, the bladder remains large but constantly leaks small amounts of urine (overflow dribbling). Bladder infections are common in people who have an underactive bladder because the pool of residual urine in the bladder provides the conditions that encourage bacterial growth. Stones may form in the bladder, particularly if a person has a chronic bladder infection that requires the permanent placement of a catheter. Symptoms of a bladder infection may vary depending on the degree of nerve supply still functioning.

An overactive bladder may fill and empty without control and with varying degrees of warning,

▲ see box, page 1235



because it contracts and empties by reflex (involuntarily).

With an underactive or overactive bladder, the pressure and backflow of urine from the bladder up through the ureters may damage the kidneys. Among people who have a spinal cord injury, the contraction of the bladder and relaxation of the bladder outlet may not be coordinated, so that the pressure in the bladder stays elevated and does not allow the kidneys to drain.

### Diagnosis

Often, a doctor can detect a large bladder by examining the lower abdomen. X-ray imaging studies using a radiopaque substance injected through a vein (intravenous urography) or through a catheter into the bladder (cystography) and urethra (urethrography) provide more information.▲ The x-rays can show the size of the ureters and bladder, and possibly stones and kidney damage, and give the doctor an indication of how the kidneys are functioning. Ultrasound imaging provides similar information. Cystoscopy is a procedure in which a doctor can look inside the bladder through a flexible scope that's inserted through the urethra usually painlessly.

The amount of urine left in the bladder after urination can be measured by inserting a catheter through the urethra to drain the bladder. Pressure within the bladder and urethra can be measured by connecting the catheter to a meter (cystometry).

### Treatment

When an **underactive bladder** is caused by a neurologic injury, a catheter may be inserted through the urethra to drain the bladder continuously or intermittently. The catheter is inserted as soon as possible after the injury to prevent the bladder muscle from becoming damaged by being over-stretched and to prevent a bladder infection.

Permanent placement of a catheter causes fewer physical problems in women than in men. In a man, the catheter may cause inflammation of the urethra and surrounding tissue. However, for both men and women, use of a catheter that can be inserted by the patient periodically—four to

six times a day—and removed after the bladder is empty (intermittent self-catheterization) is preferred.

People who develop an **overactive bladder** may also need to have a catheter inserted for drainage if spasms of the bladder outlet prevent the bladder from emptying completely. For quadriplegic males who can't catheterize themselves, the sphincter (ringlike muscle that closes an opening) at the outlet may have to be cut to allow emptying, and an external collecting device can be worn. Electrical stimulation may be applied to the bladder, the nerves that control the bladder, or the spinal cord to induce the bladder to contract, but this type of treatment is still experimental.

Drug treatment may improve the bladder's storage of urine. Control of an overactive bladder can usually be improved with drugs that relax the bladder, such as anticholinergic drugs. However, these drugs commonly cause side effects, such as a dry mouth and constipation, and improving bladder emptying with drugs is difficult for people who have a neurogenic bladder.

Surgery to divert the urine to an external opening (ostomy) made in the abdominal wall or to increase the bladder size is sometimes recommended. Urine from the kidneys may be diverted to the body's surface by removing a short segment of the small intestine, connecting the ureters to it, and attaching it to the ostomy, allowing the urine to be collected in a bag. This procedure is called an ileal loop. The bladder can be enlarged with a segment of the intestine in a procedure called augmentation cystoplasty, and self-catheterization is performed. For infants, a connection is made between the bladder and an opening in the skin (vesicostomy) as a temporary measure until the child is old enough for definitive surgery.

Whether or not urine flow is diverted or catheters are used, extensive efforts are made to reduce the risk of having stones form in the urine. Kidney function is closely monitored. A kidney infection is treated promptly. Drinking at least eight glasses of fluids a day is recommended. A paralyzed person's position is changed frequently, and others are encouraged to walk as soon as possible. Although complete recovery is uncommon with any type of neurogenic bladder, some people recover considerably with treatment.

▲ see page 591



# Urinary Incontinence

*Urinary incontinence is the uncontrollable loss of urine.*

Urinary incontinence can and does occur at any age, but the causes tend to be different among different age groups. The overall incidence of urinary incontinence increases progressively with age.

About 1 out of 3 older people has some problem with bladder control, and women are twice as likely as men to be affected. More than 50 percent of nursing home residents are incontinent. Urinary incontinence can be a reason for institutionalizing elderly people and contributes to the development of pressure sores, bladder and kidney infections, and depression. Urinary incontinence is also embarrassing and frustrating.

The kidneys constantly produce urine, which flows through two long tubes (the ureters) to the bladder, where urine is stored. The lowest part of the bladder (the neck) is encircled by a muscle (the urinary sphincter) that remains contracted to close off the channel that carries urine out of the body (the urethra), so that urine is retained in the bladder until it's full. At that point, messages travel along nerves from the bladder to the spinal cord, then are relayed to the brain, and a person becomes aware of the urge to urinate. The person can then consciously and voluntarily decide whether to release the urine from the bladder or to hold it for a while. When the decision is made to urinate, the sphincter muscle relaxes, allowing urine to flow out through the urethra, and the bladder wall muscles contract to push the urine out. That push can be augmented by contracting muscles in the abdominal wall and floor of the pelvis to increase the pressure on the bladder.

The entire process of holding and releasing (voiding) urine is complex, and the ability to control urination can be disrupted at various points in the process and by many abnormalities. The result of these disruptions is a loss of control—urinary incontinence.

Types of urinary incontinence are categorized by whether the incontinence started recently and suddenly or developed gradually and is persistent. Incontinence that starts suddenly often indi-

cates a bladder problem. A bladder infection (cystitis) is the most common cause. Other causes include side effects of drugs, disorders that affect mobility or cause confusion, excess intake of caffeine-containing beverages or alcohol, and conditions that irritate the bladder or urethra, such as atrophic vaginitis and severe constipation. Persistent (chronic) incontinence may result from changes in the brain, changes in the bladder or urethra, or problems with the nerves to or from the bladder. These changes are particularly common in the elderly and in women after menopause.

Urinary incontinence is further categorized based on the pattern of symptoms as urge, stress, overflow, or total incontinence.

## Causes and Types

**Urge incontinence** is an urgent desire to urinate followed by **uncontrolled loss of urine**. Normally, people can hold urine for some time after first sensing that the bladder is full. In contrast, people with urge incontinence usually have little time to get to a bathroom. A woman may have this condition by itself or with varying degrees of stress incontinence (mixed incontinence). The most common sudden cause is a **urinary tract infection**. However, urge incontinence without infection is the most common type of incontinence in older people and often has **no clear cause**. Common causes of urge incontinence in older people are **overactivity of the bladder and neurologic disorders, such as stroke and dementia, which interfere with the brain's ability to inhibit the bladder**. **Urge incontinence becomes a particular problem when an illness or injury prevents a person from getting to the bathroom quickly.**

**Stress incontinence** is the uncontrolled loss of urine when coughing, straining, sneezing, lifting heavy objects, or performing any maneuver that suddenly increases pressure within the abdomen. Stress incontinence is the most common type of incontinence in women. It can be caused by weakness of the urinary sphincter. Sometimes the cause is changes in the urethra resulting from childbirth or pelvic surgery. In postmenopausal women, stress incontinence occurs because a



## What Causes Incontinence?

| Type                     | Description                                                                                                                                                                | Some Possible Causes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Urge incontinence        | Inability to postpone urination more than a few minutes once the need to urinate is sensed                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urinary tract infection</li> <li>• Overactivity of the bladder</li> <li>• Obstruction of urine flow</li> <li>• Bladder stones and tumors</li> <li>• Drugs, especially diuretics</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                 |
| Stress incontinence      | Leakage of urine, usually in small bursts, caused by an increase in abdominal pressure that occurs when a person coughs, laughs, strains, sneezes, or lifts a heavy object | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weakness of the urinary sphincter (the muscle that controls urine flow from the bladder)</li> <li>• In women, decreased resistance to urine flow through the urethra, usually caused by lack of estrogen</li> <li>• Anatomic changes caused by multiple childbirths or pelvic surgery</li> <li>• In men, removal of the prostate or injury to the upper part of the urethra or the bladder neck</li> </ul> |
| Overflow incontinence    | Buildup of urine in the bladder that becomes too great for the urinary sphincter to hold, so that urine leaks intermittently, often without bladder sensation              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstruction of urine flow, usually caused by enlargement or cancer of the prostate in men and by narrowing of the urethra (a birth defect) in children</li> <li>• Weakened bladder muscles</li> <li>• Nerve malfunction</li> <li>• Drugs</li> </ul>                                                                                                                                                        |
| Total incontinence       | Continual leakage because the urinary sphincter doesn't close                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Birth defect</li> <li>• Injury to the bladder neck—for example, during surgery</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Psychogenic incontinence | Loss of control for psychologic reasons                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emotional disturbances, such as depression</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Mixed incontinence       | Combination of the above problems (for example, many women have mixed stress and urge incontinence)                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Combination of the above causes</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

lack of the hormone estrogen contributes to a weakened urethra, thus reducing the resistance to urine flow through this channel. In men, stress incontinence may follow removal of the prostate (prostatectomy, transurethral resection of the prostate) when the upper part of the urethra or the bladder neck is injured.

**Overflow incontinence** is the uncontrolled leakage of small amounts of urine from a full bladder. The leakage occurs when the bladder becomes enlarged and insensitive because of chronic re-

tention of urine. Pressure in the bladder increases so much that small amounts of urine dribble out. During a physical examination, a doctor can often feel the full bladder.

The person ultimately may be unable to urinate because urine flow is blocked or because the muscles of the bladder wall can no longer contract. In children, blockage of the lower urinary tract may be caused by narrowing of the end of the urethra or of the bladder neck. In adults, blockage of the



bladder outlet (the opening into the urethra from the bladder) is usually caused by benign prostate enlargement or prostate cancer in men. Less commonly, the blockage can be caused by narrowing of the bladder neck or the urethra (urethral stricture), which may occur after prostate surgery in men. Even constipation can cause overflow incontinence because when stool fills the rectum, pressure can be put on the bladder neck and urethra. A number of drugs that affect the brain or spinal cord or that interfere with nerve transmission, such as anticholinergic drugs and narcotics, may impair the bladder's ability to contract, resulting in a distended bladder and overflow incontinence.

Nerve malfunction resulting in a **neurogenic bladder** can also cause overflow incontinence. A neurogenic bladder can result from many causes, including injury to the spinal cord and nerve damage from multiple sclerosis, diabetes, injury, alcoholism, or drug toxicity.

**Total incontinence** is the condition in which urine constantly drips from the urethra, day and night. It occurs when the urinary sphincter doesn't close adequately. Some children have this type of incontinence because of a birth defect in which the urethra didn't close off as a tube. In women with total incontinence, the cause is usually an injury to the bladder neck and urethra during childbirth. In men, the most common cause is an injury to the bladder neck and urethra resulting from surgery, particularly removal of the prostate because of cancer.

**Psychogenic incontinence** is incontinence resulting from emotional rather than physical causes. This type occurs occasionally in children and even in adults who have emotional problems. Persistent bed-wetting (enuresis) in children may be an example. A psychologic cause may be suspected when emotional distress or depression is evident and other causes of incontinence are ruled out.

**Mixed types of incontinence** sometimes occur. For example, a child may have incontinence resulting from both nerve malfunction and psychologic factors. A man may have overflow incontinence from prostate enlargement along with urge incontinence from a stroke. Older women often have a mixture of urge and stress incontinence.

## Diagnosis

People commonly tend to live with incontinence without seeking professional help because they're too afraid or embarrassed to discuss the problem with their doctor or because they mistakenly believe that incontinence is a normal part of aging. Yet, many cases of incontinence can be cured or controlled, especially when treatment is started early.

Usually, the cause can be discovered and a plan for treatment can be developed after the doctor asks the person about the history of the problem and performs a physical examination. A urine analysis must be performed to determine whether an infection is present. The amount of urine left in the bladder after urination (residual urine) is often measured with the use of ultrasound scanning or urinary catheterization (placing a small tube called a catheter into the bladder). A large amount of residual urine indicates an obstruction or a problem with nerves or the bladder muscle.

Sometimes, special tests during urination (urodynamic evaluation) may be required. These tests measure the pressure in the bladder at rest and when filling and are particularly useful in chronic incontinence. A catheter is placed in the bladder. As the bladder is filled with water through the catheter, the pressure within the bladder is recorded. Normally, the pressure increases slowly. In some people, pressure builds in sudden spasms or rises too sharply before the bladder is completely filled. The pattern of pressure helps the doctor determine the mechanism of incontinence and the best treatment.

Another test measures the rate of urine flow. This test can help determine whether urine flow is obstructed and whether the bladder muscles can contract strongly enough to expel the urine.

Stress incontinence is diagnosed by reviewing the history of the problem, examining the vagina in women, and observing the loss of urine with coughing or straining. A pelvic examination also helps determine if the lining of the urethra or vagina is thinned because of lack of estrogen.

▲ see page 629

■ see page 1249



## Treatment

Optimum treatment depends on careful analysis of the problem in each person and varies with the specific nature of the problem. The majority of people with urinary incontinence can be either cured or helped considerably.

Treatment often requires only taking some simple steps to change behavior. Many people can regain bladder control through behavioral modification techniques, such as urinating at regular intervals—every 2 to 3 hours—to keep the bladder relatively empty. Avoiding bladder irritants, such as caffeine-containing beverages, and drinking adequate amounts of fluids (six to eight 8-ounce glasses a day) to prevent the urine from becoming concentrated—which can irritate the bladder—can help. Drugs that affect bladder function adversely can often be stopped. Specific treatments, as outlined below, should be tried. If incontinence can't be fully controlled with specific treatments, specially designed incontinence pads and undergarments can protect the skin and enable people to remain dry, comfortable, and socially active. These items are unobtrusive and readily available.

Episodes of **urge incontinence** often can be prevented by urinating at regular intervals before the urge occurs. Bladder training techniques, which include pelvic muscle exercises and biofeedback, can be very helpful. Drugs that relax the bladder, such as propantheline, imipramine, hyoscyamine, oxybutynin, and dicyclomine, may help. Although many of the available drugs can be very helpful, each works somewhat differently and has potential adverse effects. For example, a drug that relaxes the bladder may reduce bladder irritability and strong urges to urinate, but it may cause dryness of the mouth or excessive retention of urine. Sometimes the drug's other effects can be used to advantage. For example, imipramine is an effective antidepressant and may be especially helpful to a person who is incontinent and also depressed. At times, combinations of drugs are useful. Drug therapy must be monitored and adjusted to each person's needs.

In many women with **stress incontinence**, applying estrogen cream to the vagina or taking estrogen tablets may relieve the problem. Estrogen in a skin patch has not been studied for the treatment of incontinence. Other drugs that help tighten the sphincter, such as phenylpropanol-

amine or pseudoephedrine, should be used with estrogen. For those with weak pelvic muscles, pelvic muscle (Kegel) exercises may help. Learning how to contract these muscles is not easily self-taught, so biofeedback is often used to help with training. Nurses or physical therapists can help teach these exercises. The exercises involve repeatedly contracting the muscles many times a day to build up strength and learning to use the muscles properly in situations that cause incontinence, such as coughing. Incontinence pads may be used to absorb the small amount of urine that usually leaks during stress.

More severe cases, which don't respond to nonsurgical treatments, can be corrected surgically using any of several procedures that lift up the bladder and strengthen the outflow passage. An injection of collagen around the urethra is effective in some cases.

For **overflow incontinence** caused by an enlarged prostate or other blockage, surgery is usually necessary. A variety of procedures are available to remove part or all of the prostate. The drug finasteride can often reduce the size of the prostate or stop its growth, so that surgery can be avoided or deferred. Drugs that relax the sphincter, such as terazosin, also often help.

When the cause is weak contraction of the bladder muscles, drugs that enhance bladder contraction, such as bethanechol, may be helpful. Gentle pressure applied by squeezing the lower abdomen with the hands just over the bladder may also be helpful, especially for people who can empty the bladder but have difficulty emptying it completely. In some cases, catheterization of the bladder is needed to drain the bladder and prevent complications, such as recurrent infections and kidney damage. The catheter may be put in place permanently, or it may be inserted and removed as needed.

**Total urinary incontinence** may be treated with various surgical procedures. For example, a urinary sphincter that doesn't close adequately may be replaced with an artificial one.

Treatment of **psychogenic incontinence** consists of psychotherapy, usually coordinated with behavioral modification and the use of devices that wake a child when bed-wetting starts or drugs that inhibit bladder contractions. A person who is incontinent and depressed may benefit from antidepressant drugs.



# SVERIGES DOMSTOLAR

## ANVISNING FÖR ÖVERKLAGANDE - BESLUT I ÄRENDE (prövningstillstånd krävs)

Den som vill överklaga Patent- och marknadsdomstolens beslut ska göra detta skriftligen.

**Skrivelsen ska skickas eller lämnas till Patent- och marknadsdomstolen.** Överklagandet prövas av Patent- och marknadsöverdomstolen.

Överklagandet ska ha kommit in till Patent- och marknadsdomstolen **inom tre veckor** från beslutets datum. Sista dagen för överklagande finns angiven på sista sidan i beslutet.

För att ett överklagande ska kunna tas upp i Patent- och marknadsöverdomstolen fordras att **prövningstillstånd** meddelas. Patent- och marknadsöverdomstolen lämnar prövningstillstånd om

1. det finns anledning att betvivla riktigheten av det slut som Patent- och marknadsdomstolen har kommit till,
2. det inte utan att sådant tillstånd meddelas går att bedöma riktigheten av det slut som Patent- och marknadsdomstolen har kommit till,
3. det är av vikt för ledning av rättstillämpningen att överklagandet prövas av högre rätt, eller
4. det annars finns synnerliga skäl att pröva överklagandet.

Om prövningstillstånd inte meddelas står Patent- och marknadsdomstolens avgörande fast. Det är därför viktigt att det klart och tydligt framgår av överklagandet till Patent- och marknadsöverdomstolen varför klaganden anser att prövningstillstånd bör meddelas.

**Skrivelsen med överklagande ska innehålla uppgifter om**

1. det beslut som överklagas med angivande av Patent- och marknadsdomstolen samt dag och nummer för beslutet,
2. parternas namn och hemvist och om möjligt deras postadresser, yrken, personnummer och telefonnummer, varvid parterna benämns klagande respektive motpart,
3. den ändring av Patent- och marknadsdomstolens beslut som klaganden vill få till stånd,
4. grunderna (skälen) för överklagandet och i vilket avseende skälen för beslutet enligt klagandens mening är oriktiga,
5. de omständigheter som åberopas till stöd för att prövningstillstånd ska meddelas, samt
6. de bevis som åberopas och vad som ska styrkas med varje bevis.

Har en omständighet eller ett bevis som åberopas i Patent- och marknadsöverdomstolen inte lagts fram tidigare ska klaganden förklara anledningen till varför omständigheten eller beviset inte åberopats i Patent- och marknadsdomstolen. Skriftliga bevis som inte lagts fram tidigare ska ges in samtidigt med överklagandet. Vill klaganden att det ska hållas ett förnyat förhör eller en förnyad syn på stället, ska han eller hon ange det och skälen till detta. Klaganden ska också ange om han eller hon vill att motparten ska infinna sig personligen vid sammanträde i Patent- och marknadsöverdomstolen.

Skrivelsen ska vara undertecknad av klaganden eller hans/hennes ombud.

Ytterligare upplysningar lämnas av Patent- och marknadsdomstolen. Adress och telefonnummer finns på första sidan av beslutet.

Om ni tidigare informerats om att förenklad delgivning kan komma att användas med er i målet/ärendet, kan sådant delgivningssätt också komma att användas med er i högre instanser om någon överklagar avgörandet dit.