

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BOCOUTURE 50 enot prašek za raztopino za injiciranje
BOCOUTURE 100 enot prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

BOCOUTURE 50 enot

Ena viala vsebuje 50 enot botulinskega toksina tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse*.

BOCOUTURE 100

Ena viala vsebuje 100 enot botulinskega toksina tipa A (150 kD), brez beljakovin, ki tvorijo komplekse*.

* Botulinski toksin tipa A, prečiščen iz kulture bakterije *Clostridium botulinum* (sev Hall)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injiciranje)

Bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo BOCOUTURE je indicirano za začasno izboljšanje videza gub zgornjega dela obraza pri odraslih, mlajših od 65 let, kadar ima globina teh gub pomemben psihološki učinek na bolnika:

- zmernih do globokih navpičnih gub med obrvmi, ki so vidne ob največji namrščenosti (glabelarne gube) in/ali
- zmernih do globokih lateralnih periorbitalnih gub, ki so vidne ob največjem nasmehu (smejalne gubice okrog oči (vranje nožice)) in/ali
- zmernih do globokih vodoravnih čelnih gub, ki so vidne pri največji kontrakciji

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zaradi različnih enot za izražanje vsebnosti v preskusih biološke aktivnosti, odmerki navedeni v enotah zdravila BOCOUTURE niso zamenljivi z odmerki drugih zdravil z botulinskim toksinom tipa A.

Za natančne informacije o kliničnih preskušanjih z zdravilom BOCOUTURE v primerjavi z običajnim kompleksom botulinskega toksina tipa A (900 kD) glejte poglavje 5.1.

Splošno

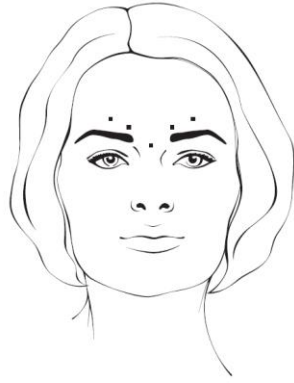
Zdravilo BOCOUTURE smejo dajati samo zdravniki, ki so ustrezno usposobljeni in imajo potrebne izkušnje z uporabo botulinskega toksina tipa A.

Odmerjanje

Navpične gube med obrvmi, vidne ob največji namrščenosti (glabelarne gube)

Po rekonstituciji zdravila BOCOUTURE odmerimo po 4 enote zdravila za vsako od 5 mest injiciranja : injicirati je treba po dve injekciji v vsako nagubalko obrvi (*m. corrugator supercilii*) in eno injekcijo v *m. procerus*, kar ustreza standardnemu odmerku 20 enot.

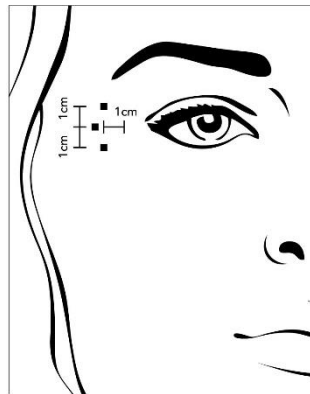
Zdravnik lahko v skladu z individualnimi potrebami bolnika odmerek poveča do 30 enot, razmik med posameznimi zdravljenji pa mora znašati najmanj 3 mesece.



Izboljšanje navpičnih gub med obrvmi, ki so vidne ob največji namrščenosti (glabelarne gube) se v splošnem pokaže v 2 do 3 dneh, največji učinek pa je opazen 30. dan. Učinek traja do 4 mesece po injiciranju.

Lateralne periorbitalne gube, vidne ob največjem nasmehu (smejalne gubice okrog oči)

Po rekonstituciji zdravilo BOCOUTURE obojestransko injiciramo v vsako od 3 mest injiciranja po 4 enote. Eno injekcijo je treba injicirati približno 1 cm lateralno od kostnega roba orbitalne votline. Drugi dve injekciji je treba injicirati približno 1 cm pod in nad predelom, v katerega je bila dana prva injekcija.



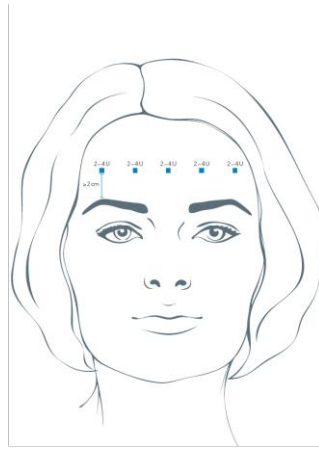
Skupni priporočeni standardni odmerek na posamezno zdravljenje znaša 12 enot na vsako stran (skupni odmerek: 24 enot).

Izboljšanje lateralnih periorbitalnih gub, vidnih ob največjem nasmehu (smejalne gubice okrog oči), se v splošnem pokaže v prvih 6 dneh, največji učinek pa je opazen 30. dan. Učinek traja do 4 mesece po injiciranju.

Vodoravne čelne gube, vidne pri največji kontrakciji

Priporočeni skupni odmerni interval znaša 10 do 20 enot, odvisno od individualnih potreb bolnika.

Razmik med posameznimi zdravljenji mora znašati najmanj 3 mesece. Po rekonstituciji zdravila BOCOUTURE je treba skupni odmerek 10 do 20 enot injicirati v okcipitofrontalno mišico (m. *frontalis*) na 5 vodoravno poravnanih mestih najmanj 2 cm nad robom orbitalne votline. Odmerek za posamezno mesto injiciranja znaša 2 enoti, 3 enote oziroma 4 enote.



Izboljšanje vodoravnih čelnih gub, vidnih pri največji kontrakciji, se v splošnem pokaže v 7 dneh, največji učinek pa je opazen 30. dan. Učinek traja do 4 mesece po injiciranju.

Vse indikacije

Če v enem mesecu od prvega injiciranja ni učinkov zdravljenja, je treba uvesti naslednje ukrepe:

- opravi je treba analizo razlogov za odsotnost odziva, npr. premajhen odmerek, slaba tehnika injiciranja, morebiten nastanek protiteles, ki so nevtralizirala nevrotoksin
- glede na rezultat analize zadnjega neuspešnega zdravljenja prilagoditi odmerek
- narediti ponovno oceno primernosti zdravljenja z botulinskim nevrotoksinom tipa A
- Če se med prvim zdravljenjem niso pojavili neželeni učinki, se lahko ob upoštevanju minimalnega tromesečnega razmika med začetnim in ponovnim zdravljenjem izvede dodatni cikel zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Kliničnih podatkov iz kliničnih preskušanj 3. faze z zdravilom BOCOUTURE pri bolnikih, starejših od 65 let, je malo. Dokler ni na voljo dodatnih podatkov za to starostno skupino, uporaba zdravila BOCOUTURE pri bolnikih, starejših od 65 let, ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila BOCOUTURE za zdravljenje navpičnih gub med obrvmi, ki so vidne ob največji namrščenosti, lateralnih periorbitalnih gub, ki so vidne ob največjem nasmehu in vodoravnih čelnih gub, ki so vidne pri največji kontrakciji, pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, niso preučevali. Uporaba zdravila BOCOUTURE pri pediatrični populaciji zato ni priporočljiva.

Način uporabe

Vse indikacije

Rekonstituirano zdravilo BOCOUTURE je namenjeno za intramuskularno injiciranje.

Po rekonstituciji je treba zdravilo BOCOUTURE uporabiti takoj in se lahko uporablja samo za enkratno zdravljenje posameznega bolnika.

Za injiciranje rekonstituiranega zdravila BOCOUTURE se uporablja tanka sterilna igla (npr. velikosti 30–33 G/ 0,20–0,30 mm premera/13 mm dolžine). Priporočen volumen injiciranega zdravila je približno 0,04 do 0,1 ml na mesto injiciranja.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem in navodila glede odstranjevanja vial glejte poglavje 6.6.

Razmik med posameznimi zdravljenji ne sme biti krajši od 3 mesecev. Če zdravljenj ni uspešno ali če se učinek ob ponavljajočih injiciranjih zmanjša, je treba uporabiti alternativne načine zdravljenja.

Navpične gube med obrvmi, vidne ob največji namrščenosti (glabelarne gube)

Pred in med injiciranjem je treba s palcem ali kazalcem trdno pritiskati pod rob očesne votline, da se prepreči difuzija raztopine v to področje. Med injiciranjem je treba vzdrževati zgornjo in srednjo poravnavo igle. Za zmanjšanje tveganja za blefaroptozo se je treba izogibati injiciranju v bližino *m. levator palpebrae superioris* in v kranialni del očesne orbikularne mišice (*m. orbicularis oculi*). V nagubalko obrvi (*m. corrugator supercilii*) je treba injicirati v medialnem delu mišice in v centralnem delu mišičnega snopa najmanj 1 cm nad kostnim robom orbitalne votline.

Lateralne periorbitalne gube, vidne ob največjem nasmehu smejalne gubice okrog oči

Injicirati je treba intramuskularno v mišico *m. orbicularis oculi*, tik pod kožo, da se prepreči difuzija zdravila BOCOUTURE. Da ne pride do ptoze ustnice, se je treba izogibati injiciranju v bližino velike zigomatične mišice (*m. zygomaticus major*).

Vodoravne čelne gube, vidne pri največji kontrakciji

Da zmanjšate tveganje za ptozo obrvi, se je treba izogibati injiciranju zdravila BOCOUTURE v bližino roba očesne votline in s tem paralizi nižje ležečih mišičnih vlaken.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.,
- splošne motnje mišične aktivnosti (npr. miastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom),
- okuženo ali vneto predvideno mesto injiciranja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

General

Pred dajanjem zdravila BOCOUTURE se mora zdravnik/zdravnica seznaniti z bolnikovo anatomijo in vsemi spremembami anatomije zaradi predhodnih kirurških posegov.

Zdravilo BOCOUTURE se ne sme injicirati v žilo.

Upoštevati je treba, da vodoravne gube na čelu niso vedno dinamične narave, ampak so lahko tudi posledica izgube elastičnosti kože (npr. zaradi staranja ali prekomernega izpostavljanja soncu). V takšnem primeru se bolniki morda ne bodo odzvali na zdravljenje z zdravili z botulinskim toksinom.

Zdravilo BOCOUTURE je treba uporabljati previdno:

- v primeru vseh vrst motenj strjevanja krvi,
- če se bolniki zdravijo z zdravili proti strjevanju krvi ali drugimi zdravili, ki bi lahko zavirala strjevanje krvi.

Lokalno in oddaljeno širjenje učinka toksina

Neželeni učinki se lahko pojavijo zaradi injiciranja botulinskega nevrotoksina tipa A na napačno mesto, ki lahko povzroči začasno paralizo bližnjih mišičnih skupin.

Poročali so o neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani s širjenjem botulinskega toksina tipa A na mesta, oddaljena od mesta injiciranja (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki prejmejo terapevtske odmerke, lahko pride do pretirane mišične šibkosti.

Bolnikom in skrbnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo nujno zdravniško pomoč, če pride do težav pri požiranju, govoru ali dihanju.

Predhodna živčno-mišična obolenja

Uporaba zdravila BOCOUTURE pri bolnikih z aspiracijo ali disfagijo v anamnezi ni priporočljiva.

Zdravilo BOCOUTURE je treba uporabljati previdno:

- pri bolnikih z amiotrofično lateralno sklerozo,
- pri bolnikih z drugimi boleznimi, ki povzročajo periferno živčno-mišično disfunkcijo,
- pri izrazito šibkih ali atrofičnih ciljnih mišicah.

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo botulinski nevrotoksin tipa A, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Če pride do resnih (npr. anafilaktičnih) reakcij in/ali reakcij takojšnje preobčutljivosti, je treba uvesti ustrezno zdravljenje.

Tvorba protiteles

Prepogosti odmerki lahko povečajo tveganje za nastanek protiteles, kar lahko vodi v neuspešnost zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Možnost tvorjenja protiteles se lahko zmanjša z injiciranjem najnižjega učinkovitega odmerka in upoštevanjem najmanjšega predpisanega presledka med injiciranjem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Teoretično lahko učinek botulinskega nevrotoksina okrepijo aminoglikozidni antibiotiki ali druga zdravila, ki ovirajo živčno-mišični prenos, npr. tubokurarin in sorodni mišični relaksanti.

Pri sočasni uporabi zdravila BOCOUTURE in aminoglikozidov ali spektinomomicina je potrebna posebna previdnost. Mišične relaksante s perifernim delovanjem je treba uporabljati previdno in po potrebi zmanjšati začetni odmerek relaksanta ali uporabiti hitro delujoča zdravila, npr. vekuronij ali atrakurij, namesto zdravil z dolgotrajnim učinkom.

4-aminokinolini lahko zmanjšajo učinek zdravila BOCOUTURE .

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi botulinskega nevrotoksina tipa A pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Zdravila BOCOUTURE se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno in če morebitne koristi pravičijo tveganje.

Dojenje

Ni znano, ali se botulinski nevrotoksin tipa A izloča v materino mleko. Zdravila BOCOUTURE se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Ni kliničnih podatkov o uporabi botulinskega nevrotoksina tipa A. Ni bilo opaženih neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic pri kuncih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo BOCOUTURE ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba poučiti, da se morajo v primeru, da se pri njih pojavijo oslabelost (astenija), mišična šibkost, omotica, motnje vida ali povešene veke, izogibati vožnji in drugim potencialno nevarnim opravilom.

4.8 Neželeni učinki

Navadno se neželeni učinki pojavijo v prvem tednu po zdravljenju in so začasni. Neželeni učinki so lahko povezani z učinkovino, postopkom injiciranja ali obojim.

Neželeni učinki, neodvisni od indikacije

Neželeni učinki, povezani s postopkom injiciranja

S postopkom injiciranja so lahko povezani naslednji neželeni učinki: lokalizirana bolečina, vnetje, parestezija, hipoestezija, občutljivost, otekanje, edem, eritem, srbenje, lokalizirana okužba, hematoma, krvavitev in/ali modrice.

Bolečina in/ali strah zaradi injekcije lahko vodijo v vazovagalne odzive, vključno s prehodno simptomatsko hipotenzijo, slabostjo, tinitusom in sinkopo.

Neželeni učinki, povezani z razredom učinkovine botulinski toksin tipa A

Pričakovani farmakološki učinek botulinskega toksina tipa A je lokalizirana mišična šibkost. Blefaroptoza, do katere lahko pride zaradi uporabljene tehnike injiciranja, je povezana s farmakološkim učinkom zdravila BOCOUTURE.

Širjenje toksina

Pri uporabi botulinskega toksina za druge indikacije so zelo redko poročali o neželenih učinkih, povezanih z razširjanjem toksina na mesta, oddaljena od mesta injiciranja, kar je povzročilo simptome, podobne učinkom botulinskega toksina tipa A (pretirana mišična šibkost, disfagija in aspiracijska pljučnica, včasih s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.4). Ob uporabi zdravila BOCOUTURE takšnih učinkov ni mogoče popolnoma izključiti.

Preobčutljivostne reakcije

Redko so poročali o resnih in/ali takojšnjih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso, serumsko boleznijo, urtikarijo, edemom mehkih tkiv in dispnejo. O nekaterih od teh reakcij so poročali bodisi po samostojni uporabi običajnega kompleksa botulinskega toksina tipa A bodisi po njegovi uporabi v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo podobne reakcije.

Neželeni učinki na podlagi kliničnih izkušenj

Ob uporabi zdravila BOCOUTURE so poročali o spodaj navedenih neželenih učinkih. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Navpične gube med obrvmi, vidne ob največji namrščenosti (glabellarne gube)

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	bronhitis, nazofaringitis, gripi podobna obolelost	občasni
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
Očesne bolezni	edem vek, ptoza vek, zamegljen vid	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus, kožni vozlički, ptoza obrvi	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mefistov znak (lateralno pridvignjene obrvi)	pogosti
	trzanje mišic, mišini krči, asimetrija obraza (asimetrija obrvi)	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, (lokalna) občutljivost, utrujenost, občutek nelagodja (občutek težke veke/obrvi)	občasni
Žilne bolezni	hematom	občasni

Lateralne periorbitalne gube, vidne ob največjem nasmehu (smejalne gubice okrog oči)

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Očesne bolezni	edem vek, suhe oči	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	hematom na mestu injiciranja	pogosti

Vodoravne čelne gube

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	hipesteziija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	hematom na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, občutek nelagodja (občutek teže v frontalnem delu)	pogosti
Očesne bolezni	ptoza vek, suhe oči	pogosti
Bolezni kože in podkožja	ptoza obrvi	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	asimetrija obraza, Mefistov znak (lateralno pridvignjene obrvi)	pogosti
Bolezni prebavil	navzea	pogosti

Izkušnje po prihodu zdravila na trg

Ob uporabi zdravila BOCOUTURE so po prihodu zdravila na trg z neznano pogostnostjo in ne glede na posamezne indikacije poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije kot npr. otekline, edem (tudi oddaljeno od mesta injiciranja), eritem, pruritus, izpuščaj (lokaliziran in generaliziran) in zasoplost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	atrofija mišic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	gripi podobni simptomi

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki prevelikega odmerjanja:

Povečani odmerki botulinskega nevrotoksina tipa A lahko povzročijo izrazito živčno-mišično paralizo na mestih, ki so oddaljena od mesta injiciranja z različno simptomatiko. Simptomi lahko vključujejo splošno šibkost, ptozo, diplopijo, težave z dihanjem, težave pri govoru, paralizo dihalnih mišic ali težave pri požiranju, ki lahko povzročijo aspiracijsko pljučnico.

Ukrepi pri prevelikem odmerjanju:

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede simptomov izrazite mišične šibkosti ali paralize mišic. Morda bo potrebno simptomatsko zdravljenje. Če pride do paralize dihalnih mišic, bo morda potrebno uvesti umetno ventilacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi periferno delujoči mišični relaksanti,
oznaka ATC: M03AX01

Botulinski nevrotoksin tipa A blokira holinergični prenos na živčno-mišičnih ploščicah, tako da zavira sproščanje acetilholina. Živčni končiči motoričnih ploščic se ne odzivajo na živčne impulze, zato se prepreči izločanje nevrotoksina v motoričnih ploščicah (kemijska denervacija). Prenos impulza se na novo vzpostavi s tvorbo novih živčnih končičev in ponovno vzpostavitvijo povezave z motoričnimi ploščicami.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja botulinskega nevrotoksina tipa A na holinergične živčne končiče poteka v štirih zaporednih korakih:

- vezava: težka veriga botulinskega nevrotoksina tipa A se izjemno selektivno in z veliko afiniteto veže na receptorje, ki jih najdemo samo na holinergičnih končičih;
- internalizacija: krčenje membrane živčnega končiča in absorpcija toksina v živčni končič (endocitoza);
- translokacija: aminoterminalni segment težke verige nevrotoksina oblikuje poro v membrani vezikla, disulfidna vez se razcepi, lahka veriga nevrotoksina pa skozi poro potuje v citosol;
- učinek: po sprostitvi lahke verige ta specifično razcepi ciljni protein (SNAP 25), ki je nujen za sproščanje acetilholina.

Do popolnega okrevanja delovanja motorične ploščice/prenosa impulzov po intramuskularnem injiciranju ponavadi pride po 3 do 4 mesecih, ko poženejo novi živčni končiči in se ponovno vzpostavi povezava z motorično ploščico.

Rezultati kliničnih študij

Navpične gube med obrvmi, vidne ob največji namrščenosti (glabellarne gube)

Pri kliničnih preskušanjih z zdravilom BOCOUTURE je pri indikaciji glabellarne gube sodelovalo 994 oseb z zmernimi do globokimi navpičnimi gubami med obrvmi, ki so vidne ob največji namrščenosti. Med njimi so 169 oseb (starih ≥ 18 let) v glavnem obdobju ključnega, dvojno slepega, s placebom nadzorovanega preskušanja faze III zdravili z zdravilom BOCOUTURE, 236 oseb pa je bilo zdravljenih v odprtem podaljšanju (*Open-label Extension*, OLEX) istega preskušanja. Uspeh zdravljenja je bil definiran kot ocena "brez" ali "blaga oblika" na 4-točkovni skali obraznih gub, ki jo poda preiskovalec v 4. tednu ob največji namrščenosti. Preskušanje je potrdilo statistično značilno in klinično pomembno učinkovitost 20 enot zdravila BOCOUTURE v primerjavi s placebom. Povprečna stopnja uspešnosti je bila 51,5% v skupini, ki je prejela zdravilo BOCOUTURE in 0% v skupini, ki je prejela placebo. Pri nobenem od bolnikov, ki je bil zdravljen z zdravilom BOCOUTURE, v tej ključni študiji niso opazili poslabšanja. Rezultat je bil ob upoštevanju skale obraznih gub ob največji namrščenosti 30. dan po injiciranju po oceni raziskovalca in bolnika potrjen z višjim številom pacientov, ki so se odzvali na zdravljenje, in sicer je bil delež oseb, ki so se odzvale na zdravljenje, v skupini, ki je prejela 20 enot zdravila BOCOUTURE, bistveno boljši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Analiza podskupin je pokazala, da je učinkovitost zdravljenja pri bolnikih, ki so starejši od 50 let, v primerjavi z mlajšimi bolniki slabša. Med njimi je bilo 113 oseb starih 50 let ali manj, 56 oseb pa je bilo starejših od 50 let. Učinkovitost je pri moških slabša kot pri ženskah. Med sodelujočimi je bilo 33 moških in 136 žensk.

Terapevtska enakovrednost zdravila BOCOUTURE v primerjavi s primerjalnim zdravilom Vistabel/Botox, ki vsebuje kompleks botulinskega toksina tipa A (onabotulinumtoxinA, 900 kD), je bila dokazana z dvema primerjalnima, prospektivnima, multicentričnima, randomiziranima, dvojno slepima preskušanjema (n=631) z uporabo posameznih odmerkov (20 oziroma 24 enot). Rezultati preskušanja so pokazali, da imata zdravilo BOCOUTURE in primerjalno zdravilo ob uporabi enakovrednih odmerkov

v pretvornem razmerju 1:1 pri pacientih z blagimi do globokimi glabelarnimi gubami podobno učinkovitost in varnostni profil (glejte poglavje 4.2).

Dolgoročna varnost ponavljajočih se odmerkov (20 enot) pri zdravljenju glabelarnih gub je bila dokazana v preskušanju faze III v dveletnem obdobju zdravljenja z do 8 zaporednimi cikli injiciranja (MRZ 60201-0609, n=796) [Rzany et al., 2013].

Lateralne periorbitalne gube, vidne ob največjem nasmehu (smejalne gubice okrog oči)

V preskušanju faze III je bilo 111 oseb z blagimi do globokimi lateralnimi periorbitalnimi gubami, vidnimi ob največjem nasmehu (smejalne gubice okrog oči) zdravljenih v enem ciklu zdravljenja z 12 enotami zdravila BOCOUTURE na posamezno stran (področje levega in desnega očesa) ali s placebom s primerjavo 3-točkovnih ali 4-točkovnih shem injiciranja. Uspeh zdravljenja je bil definiran kot izboljšanje za najmanj 1 točko na 4-točkovni skali, pri čemer je oceno za področje vsakega očesa v primerjavi s placebom podal neodvisen raziskovalec v 4. tednu s pomočjo digitalnih fotografij, posnetih ob največjem nasmehu. Tako pri tritočkovni kot štiritočkovni shemi injiciranja se je zdravilo izkazalo za boljše od placeba. Pri tritočkovni shemi injiciranja je bila stopnja uspešnosti pri zdravilu BOCOUTURE 69,9% in pri placebo 21,4%, pri štiritočkovni shemi injiciranja pa 68,7% v primerjavi s 14,3% pri placebo. Pri nobenem od bolnikov, ki je bil zdravjen z zdravilom BOCOUTURE, niso opazili poslabšanja. Rezultat je bil potrjen s strani ocenjevalca in bolnika 30. dan po injiciranju, kjer je ocenjevanje z uporabo štiritočkovne skale ob največjem nasmehu pokazalo, da je bil delež pacientov, ki so se odzvali na zdravljenje signifikantno večji v skupini, ki je prejela 12 enot zdravila BOCOUTURE na posamezno oko v primerjavi s placebom.

Vodoravne čelne gube

Učinkovitost in varnost 54 do 64 enot zdravila BOCOUTURE pri kombiniranem zdravljenju gub na zgornjem delu obraza (glabelarnih gub, lateralnih periorbitalnih gub in vodoravnih čelnih gub) so preučevali v s placebom nadzorovanem preskušanju faze III, v katerega je bilo vključenih 156 oseb. Osebe, ki so se odzvale na zdravljenje, so na pettočkovni skali "Merz Aesthetics Scale" po oceni raziskovalca pri največji kontrakciji dosegle rezultat "brez" ali "blaga oblika". Analiza je dokazala statistično značilno razliko v zdravljenju in visoke stopnje odziva v skupini, ki je za zdravljenje posameznih glabelarnih gub, lateralnih periorbitalnih gub in vodoravnih čelnih gub ali za vse skupaj prejela zdravilo BOCOUTURE:

Skupno 82,9% oseb, ki so bile zdravljenje z zdravilom BOCOUTURE, se je odzvalo na zdravljenje glabelarnih gub, med osebami, zdravljenimi s placebom, pa odziva ni bilo.

Pri zdravljenju lateralnih periorbitalnih gub so odziv opazili pri skupno 63,8% oseb, ki so bile zdravljene z zdravilom BOCOUTURE, v primerjavi z 2,0% oseb, ki so bile zdravljene s placebom. Skupno se je 71,4% oseb, ki so bile zdravljene z zdravilom BOCOUTURE, odzvalo na zdravljenje vodoravnih čelnih gub, v skupini, ki je prejela placebo, pa se je na zdravljenje odzvala samo ena oseba (2,0%).

Kombinirano za vsa tri področja so poročali o odzivu pri večini oseb v skupini, ki je prejela zdravilo BOCOUTURE (54,3%), v placebo skupini pa ni bilo odziva (0,0%).

Dolgoročna varnost in dobro prenašanje 54 do 64 enot zdravila BOCOUTURE so dokazali v prospektivnem, odprtem preskušanju ponavljajočih se odmerkov faze III v več kot enoletnem obdobju zdravljenja s 4 zaporednimi cikli pri skupno 125 osebah z zmernimi do globokimi gubami zgornjega dela obraza.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom BOCOUTURE za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju mišično pogojenih gub (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti učinkovine

Klasičnih študij kinetike in porazdelitve pri botulinskem nevrotoksinu tipa A ni možno opraviti, ker se učinkovina uporablja v tako majhnih količinah (v pikogramih na injiciranje) in se hitro in ireverzibilno veže na holinergične živčne končiče.

Neprečiščeni botulinski toksin tipa A je kompleks z veliko molekulsko maso, ki poleg nevrotoksina (150 kD) vsebuje druge netoksične beljakovine, kot so hemaglutinini in nehemaglutinini. V nasprotju z običajnimi zdravili s kompleksom botulinskega toksina tipa A vsebuje zdravilo BOCOUTURE čisti nevrotoksin (150 kD), ker je brez beljakovin, ki tvorijo komplekse, zato ima nizko vsebnost tujih beljakovin. Prisotnost tujih beljakovin se obravnava kot eden od dejavnikov za sekundarni neuspeh zdravljenja.

Botulinski nevrotoksin tipa A je po intramuskularnem injiciranju podvržen retrogradnemu aksonskemu transportu. Vendar retrogradnega transsinaptičnega prehoda aktivnega botulinskega nevrotoksina tipa A v osrednje živčevje pri terapevtskih odmerkih niso opazili.

Nevrotoksin tipa A, vezan na receptorje, prehaja z endocitozo v živčne končiče, preden doseže ciljni protein (SNAP 25), in se potem intracelularno razgradi. Proste molekule botulinskega nevrotoksina tipa A, ki se ne vežejo na receptorje na presinaptičnih holinergičnih živčnih končičih, se fagocitirajo ali pinocitirajo in razkrojijo kot vsi drugi prosto cirkulirajoči proteini.

Porazdelitev učinkovine pri bolnikih

Študij farmakokinetike zdravila BOCOUTURE pri človeku niso opravili zaradi zgoraj navedenih vzrokov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti na srčno-žilnem sistemu in na prebavilih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ugotovitve pri študijah sistemske toksičnosti zdravila BOCOUTURE pri ponavljajočih odmerkih na živalih so bile večinoma povezane z njegovim farmakodinamskim delovanjem, torej atonijo, parezo in atrofijo mišice, v katero je bilo zdravilo injicirano.

Dokazov o lokalni intoleranci niso opazili. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja z zdravilom BOCOUTURE niso pokazale niti neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic pri kuncih niti neposrednih učinkov na razvoj zarodka in ploda ali na pre- oziroma postnatalni razvoj pri podganah in/ali kuncih. Vendar je zdravilo BOCOUTURE, uporabljeno v različnih intervalih (dnevno ali manj pogosto), v študijah toksičnosti za zarodek pri odmerkih, ki so povzročili upad telesne mase matere, povečalo število splavov pri kuncih in povzročila rahlo znižanje telesne mase ploda pri podganah. Pri teh študijah ni možno z gotovostjo domnevati, da je neprekinjena sistemska izpostavljenost brejih samic med (neznano) občutljivo fazo organogeneze predpogoj za pojav teratogenih učinkov. Ustrezno so bile glede na klinično zdravljenje meje varnosti pri visokih kliničnih odmerkih v splošnem ozke.

Študij genotoksičnosti ali kancerogenosti z zdravilom BOCOUTURE niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

humani albumin
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rekonstituirana raztopina:

Zdravilo, pripravljeno za uporabo, je kemično in fizikalno stabilno 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Iz mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Pripravljene raztopine se običajno ne sme shranjevati dlje kot 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (steklo tipa 1) z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijasto zaporko varno pred posegom. Velikosti pakiranja: 1, 2, 3 ali 6 vial.

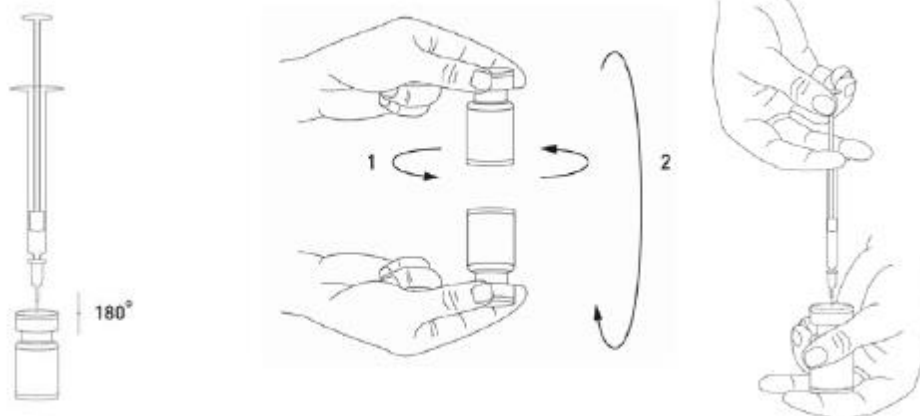
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Pred uporabo je treba zdravilo BOCOUTURE rekonstituirati z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Rekonstitucijo in redčenje je treba opraviti v skladu s smernicami dobre klinične prakse, zlasti glede aseptičnosti.

V skladu z dobro prakso je priporočljivo rekonstituirati vsebino vial in pripraviti brizgo na plastificiranih papirnatih brisačah, ki vpijejo morebitno razlitje. Ustrezno količino raztopine natrijevega klorida (glejte preglednico za redčenje) povlecite v brizgo. Za rekonstitucijo je priporočljiva uporaba kratke igle velikosti 20-27G. Iglo navpično vstavite v vialo skozi gumijasti zamašek in vehikel nežno vbrizgajte v vialo, da se izognete tvorbi pene. Če podtlak vehikla ne povleče v vialo, morate vialo zavreči. Brizgo povlecite iz viala in zdravilo BOCOUTURE zmešajte z vehiklom z nežnim vrtenjem in obračanjem viala. Raztopine ne smete močno stresati. Če je potrebno lahko igla, ki ste jo uporabili za rekonstitucijo, ostane v viali, potrebno količino raztopine pa potegnite z novo sterilno brizgo, primerno za injiciranje.



Rekonstituirano zdravilo BOCOUTURE je bistra, brezbarvna raztopina.

Zdravila BOCOUTURE ne smete uporabiti, če je rekonstituirana raztopina videti motna ali če vsebuje kosmiče ali delce.

Možne redčitve zdravila BOCOUTURE 50 in 100 enot so navedene v naslednji tabeli:

Končni odmerek (v enotah na 0,1 ml)	Količina dodanega vehikla (9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje)	
	viala s 50 enotami	viala s 100 enotami
5 enot	1 ml	2 ml
4 enote	1,25 ml	2,5 ml

Vso raztopino za injiciranje, ki je bila shranjena več kot 24 ur, in neuporabljeno raztopino za injiciranje je treba zavreči.

Postopki, ki jih je treba upoštevati za varno odstranjevanje uporabljenih vial, brizg in materiala
Vse neuporabljene vialne ali preostalo raztopino v viali in/ali brizge je treba avtoklavirati. Alternativno lahko preostalo zdravilo BOCOUTURE inaktivirate z dodajanjem ene od naslednjih raztopin: 70 % etanol, 50 % izopropanol, 0,1 % SDS (anionski detergent), razredčena raztopina natrijevega hidroksida (0,1 N NaOH) ali razredčena raztopina natrijevega hipoklorita (najmanj 0,1 % NaOCl).

Po inaktivaciji uporabljenih vial, brizg in materiala ne smete sprazniti, temveč jih je treba zavreči v ustrezne zabojnike v skladu z lokalnimi predpisi.

Priporočila v primeru nezgod pri ravnanju z botulinskim toksinom tipa A

- Morebitno razlito zdravilo morate pobrisati: z vpojnim materialom, namočenim z eno izmed zgoraj navedenih raztopin v primeru praška ali s suhim, vpojnim materialom v primeru rekonstituiranega zdravila.
- Kontaminirane površine je treba očistiti z vpojnim materialom, namočenim z eno izmed zgoraj navedenih raztopin, nato pa posušiti.
- Če se viala razbije, je treba slediti zgornjim navodilom in previdno zbrati kose stekla, pobrisati zdravilo ter se izogibati urezninam.
- Če pride zdravilo v stik s kožo, je treba prizadeto območje sprati z obilico vode.
- Če pride zdravilo v oči, jih je treba temeljito sprati z obilico vode ali raztopino za izpiranje oči.
- Če pride zdravilo v stik z rano, ureznino ali odrgnino, je treba kožo temeljito sprati z obilico vode. Ravnati je treba skladno z ustreznim medicinskim postopkom glede na injicirani odmerek.

Ta navodila za uporabo, ravnanje in odstranjevanje je treba natančno upoštevati.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02849/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 10. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 11. 2020