

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

BOCOUTURE 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju
BOCOUTURE 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

BOCOUTURE 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju
Jedna bočica sadrži 50 jedinica botulinskog toksina tipa A (150 kD), ne sadrži proteinske komplekse*.
BOCOUTURE 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju
Jedna bočica sadrži 100 jedinica botulinskog toksina tipa A (150 kD), ne sadrži proteinske komplekse*.
* *Botulinski toksin tip A, pročišćen iz kultura Clostridium botulinum (soj Hall)*

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju (prašak za injekciju)
Bijeli prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

BOCOUTURE je indiciran za privremeno poboljšanje u izgledu bora gornjeg lica u odraslih mlađih od 65 godina kad izraženost bora ima značajan psihološki utjecaj na pacijenta:

- srednje do jače izraženih vertikalnih bora između obrva vidljivih kod najjačeg mrštenja (glabularnih bora) i/ili
- srednje do jače izraženih lateralnih periorbitalnih bora vidljivih pri najjačem smijehu (bora poput noge vrane) i/ili
- srednje do jače izraženih horizontalnih čeonih bora vidljivih pri najjačoj kontrakciji.

4.2 Doziranje i način primjene

Zbog razlika u jedinicama u ispitivanju potencije, jedinične doze za BOCOUTURE nisu međusobno zamjenjive s jediničnim dozama ostalih pripravaka botulinskog toksina tipa A.

Za detaljne informacije glede kliničkih ispitivanja s lijekom BOCOUTURE u usporedbi s konvencionalnim kompleksom botulinskog toksina tipa A (900 kD) vidjeti dio 5.1.

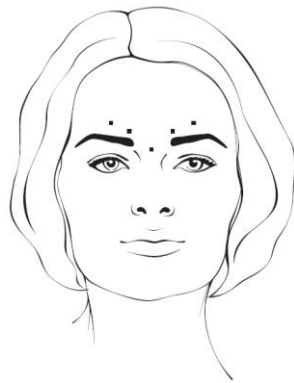
Općenito

BOCOUTURE smiju primjenjivati samo liječnici s odgovarajućim kvalifikacijama i potrebnim iskustvom u primjeni botulinskog toksina tipa A.

Doziranje

Vertikalne bore između obrva vidljive kod najjačeg mrštenja (glabularne bore)

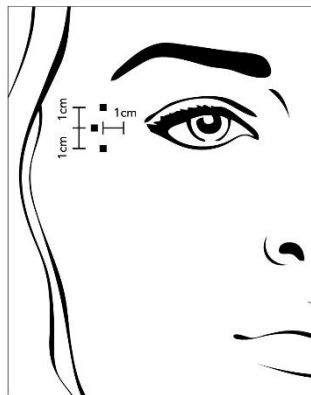
Nakon rekonstitucije, 4 jedinice lijeka BOCOUTURE primjenjuju se u svako od 5 mjesta injiciranja: 2 injekcije u svaki mišić *corrugator* te 1 injekcija u mišić *procerus* što odgovara uobičajenoj dozi od 20 jedinica. Liječnik može povećati dozu do 30 jedinica prema stvarnoj potrebi pojedinog pacijenta, s intervalom od najmanje 3 mjeseca između ciklusa primjene.



Poboljšanje stanja vertikalnih bora između obrva vidljivih kod najjačeg mrštenja (glabularnih bora) nastupa obično nakon 2-3 dana s najjačim učinkom vidljivim 30-tog dana. Učinak je vidljiv i do 4 mjeseca nakon injiciranja.

Lateralne periorbitalne bore vidljive pri najjačem smijehu (bore poput noge vrane)

Nakon rekonstitucije, 4 jedinice lijeka BOCOUTURE primjenjuju se obostrano u svako od 3 mjesta injiciranja. Jedna injekcija se daje približno 1 cm lateralno od koštanog dijela orbite. Ostale dvije injekcije treba primijeniti približno 1 cm iznad i ispod mjesta primjene prve injekcije.

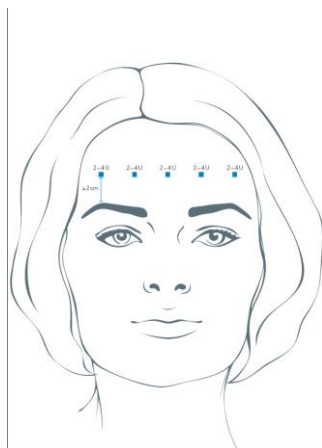


Ukupna preporučena standardna doza po ciklusu je 12 jedinica po strani (ukupna doza 24 jedinice).

Poboljšanje stanja lateralnih periorbitalnih bora vidljivih pri najjačem smijehu (bora poput noge vrane) nastupa obično unutar prvih 6 dana s najjačim učinkom vidljivim 30-tog dana. Učinak je vidljiv i do 4 mjeseca nakon injiciranja.

Horizontalne čeone bore vidljive pri najjačoj kontrakciji

Preporučena ukupna doza je u rasponu od 10 do 20 jedinica prilagođeno individualnim potrebama pacijenata, s intervalom od najmanje 3 mjeseca između ciklusa primjene. Nakon rekonstitucije, ukupna doza od 10-20 jedinica lijeka BOCOUTURE primjenjuje se u frontalni mišić u pet horizontalno poredanih mjesta injiciranja koja se nalaze najmanje 2 cm iznad ruba orbite. Po mjestu injiciranja primjenjuje se 2 jedinice, 3 jedinice ili 4 jedinice.



Poboljšanje stanja horizontalnih čeonih bora vidljivih pri najjačoj kontrakciji nastupa obično unutar 7 dana s najjačim učinkom vidljivim 30-tog dana. Učinak je vidljiv i do 4 mjeseca nakon injiciranja.

Sve indikacije

U slučaju da učinci tretmana izostanu unutar mjesec dana nakon prvog ciklusa primjene, treba poduzeti sljedeće mjere:

- Analizu uzroka neuspjeha, na primjer nedovoljna doza, loša tehnika injiciranja, moguće stvaranje antitijela koja neutraliziraju toksin.
- Prilagodbu doze u skladu s analizom uzroka neuspjeha zadnjeg tretmana.
- Ponovnu procjenu adekvatnosti tretmana s botulinskim toksinom tipa A.
- U nedostatku bilo koje nuspojave tijekom prvog tretmana, sljedeći tretman se može primijeniti uz minimalni interval od 3 mjeseca između prvog i ponovljenog tretmana.

Posebne populacije

Dostupni su ograničeni podaci iz kliničkog ispitivanja faze 3 primjene lijeka BOCOUTURE u pacijenata starijih od 65 godina. Dok ne bude dostupno više podataka za ovu starosnu grupu, BOCOUTURE se ne preporuča za primjenu kod pacijenata starijih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka BOCOUTURE u liječenju vertikalnih bora između obrva vidljivih kod najjačeg mrštenja, lateralnih periorbitalnih bora vidljivih pri najjačem smijehu i horizontalnih čeonih bora vidljivih pri najjačoj kontrakciji nije ispitivana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina starosti. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka BOCOUTURE u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Sve indikacije

Nakon rekonstitucije lijek BOCOUTURE je namijenjen za intramuskularnu injekciju.

BOCOUTURE se nakon rekonstitucije mora odmah upotrijebiti i smije se koristiti u samo jednom tretmanu po pacijentu.

Rekonstituirana otopina lijeka BOCOUTURE injicira se tankom sterilnom iglom (npr. 30-33 gauge (G)/ 0,20-0,30 mm promjera/13 mm duljina igle). Preporuča se volumen injekcije od približno 0,04 do 0,1 ml po mjestu injiciranja.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene te za upute o odlaganju bočica vidjeti dio 6.6.

Intervali između ciklusa primjene ne smiju biti kraći od 3 mjeseca. Ukoliko tretman podbaci ili učinak izostane nakon ponovljenih injekcija, treba potražiti alternativne terapijske metode.

Vertikalne bore između obrva vidljive kod najjačeg mrštenja (glabelarne bore)

Prije i za vrijeme injiciranja treba čvrsto staviti palac ili kažiprst ispod ruba očne duplje kako bi se spriječilo istjecanje otopine u tom području. Iglu treba usmjeriti gore i medijalno tijekom injiciranja. Kako bi se smanjio rizik od blefaroptoze, mora se izbjegavati injiciranje blizu mišića *levator palpebrae superioris*, te u kranijalni dio mišića *orbicularis oculi*. Injiciranje u mišić *corrugator* vrši se u medijalni dio mišića u centralni dio trbuha mišića, najmanje 1 cm iznad koštanog ruba očne duplje (obrve).

Lateralne periorbitalne bore vidljive pri najjačem smijehu (bore poput noge vrane)

Injeksiju treba primijeniti intramuskularno u mišić *orbicularis oculi*, direktno ispod kože kako bi se izbjeglo istjecanje lijeka BOCOUTURE. Treba izbjeći primjenu injekcije preblizu mišića *zygomaticus maior* kako bi se spriječila ptoza usana.

Horizontalne čeone bore vidljive pri najjačoj kontrakciji

Treba izbjeći paraliziranje nižih mišića injiciranjem lijeka BOCOUTURE u blizini orbitalnog luka, a kako bi se smanjio rizik od ptoze obrva.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Generalizirani poremećaji mišićne aktivnosti (npr. miastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom).
- Infekcija ili upala na predloženom mjestu injiciranja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Prije primjene lijeka BOCOUTURE liječnik se mora upoznati s anatomijom bolesnika i svim promjenama anatomije vezano uz prethodne operativne zahvate.

Nužno je primijeniti mjere predostrožnosti kako bi se spriječilo injiciranje lijeka BOCOUTURE u krvnu žilu.

Potrebno je uzeti u obzir da horizontalne čeone bore možda nisu samo dinamičke nego su možda posljedica gubitka elastičnosti kože (npr. povezano sa starenjem ili fotooštećenjem). U tom slučaju pacijenti možda neće reagirati na lijekove koji sadrže botulinski toksin.

BOCOUTURE se mora koristiti s oprezom:

- ako postoje poremećaji krvarenja bilo kojeg tipa
- u bolesnika koji primaju antikoagulantnu terapiju ili druge tvari koje mogu imati antikoagulantni učinak.

Lokalno i udaljeno širenje učinka toksina

Nuspojave se mogu pojaviti zbog primjene botulinskog neurotoksina tipa A u pogrešno mjesto injiciranja s privremenom paralizom okolnih mišićnih grupa.

Prijavljene su nuspojave koje bi mogle biti povezane sa širenjem botulinskog toksina tipa A na mjesta udaljena od mjesta primjene injekcije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici liječeni terapijskim dozama mogu doživjeti pretjeranu mišićnu slabost.

Bolesnike ili njegovatelje treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se pojave poremećaji gutanja, govora ili disanja.

Podležeći neuromuskularni poremećaji

Injeksija lijeka BOCOUTURE se ne preporuča u pacijenata s aspiracijom ili disfagijom u anamnezi.

BOCOUTURE se mora koristiti s oprezom:

- u bolesnika koji pate od amiotrofične lateralne skleroze
- u bolesnika s drugim poremećajima koji rezultiraju perifernom neuromuskularnom disfunkcijom

- kod ciljanih mišića koji pokazuju izraženu slabost ili atrofiju.

Reakcije preosjetljivosti

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti povezane s botulinskim neurotoksinom tipa A. Ukoliko se pojavi ozbiljna (npr. anafilaktička reakcija) i/ili trenutna reakcija preosjetljivosti nužno je primijeniti odgovarajuću medicinsku terapiju.

Stvaranje protutijela

Prečesto doziranje botulinskog toksina može povećati rizik stvaranja protutijela, što može dovesti do neuspjeha tretmana (vidjeti dio 4.2).

Potencijalno stvaranje protutijela može se minimizirati injiciranjem najniže učinkovite doze u indiciranim minimalnim razmacima između injiciranja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Učinak botulinskog neurotoksina teoretski može biti pojačan aminoglikozidnim antibioticima ili drugim lijekovima koji interferiraju s neuromuskularnim prijenosom, npr. mišićni relaksansi tipa tubokurarina.

Stoga konkomitantna upotreba lijeka BOCOUTURE s aminoglikozidima ili spektinomycinom zahtijeva posebnu pažnju. Relaksanse perifernih mišića treba koristiti s oprezom, smanjiti početnu dozu relaksansa ako je potrebno ili koristiti tvar srednje dugog djelovanja poput vekuronija ili atrakurija radije nego tvari s duljim trajanjem učinka.

4-aminokinolini mogu smanjiti učinak lijeka BOCOUTURE.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o korištenju botulinskog neurotoksina tipa A u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalan rizik za ljude nije poznat. Stoga se BOCOUTURE ne preporučuje koristiti tijekom trudnoće ukoliko nije jasno neophodan i ukoliko potencijalna dobrobit ne opravdava rizik.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se botulinski neurotoksin tip A u majčino mlijeko. Stoga se BOCOUTURE ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o primjeni botulinskog neurotoksina tipa A. Nije otkriven štetan učinak na plodnost mužjaka ili ženki kunića (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BOCOUTURE ima manji ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pacijente je nužno savjetovati da ukoliko osjete asteniju, mišićnu slabost, omaglicu, poremećaj vida ili spuštanje očnih kapaka moraju izbjeći upravljanje vozilom ili bilo koju drugu potencijalno opasnu aktivnost.

4.8 Nuspojave

Obično su nuspojave zapažene unutar prvog tjedna nakon liječenja i privremene su prirode. Nuspojave mogu biti povezane s djelatnom tvari, s postupkom injiciranja, ili oboje.

Nuspojave neovisne o indikaciji

Nuspojave povezane s primjenom

Lokalizirana bol, upala, parestezija, hipoestezija, osjetljivost, oticanje, edem, eritem, svrbež, lokalizirana infekcija, hematoma, krvarenje i/ili nastanak modrice mogu biti povezani s injiciranjem.

Bol i/ili anksioznost povezani s primjenom igle mogu rezultirati vazovagalnim odgovorima uključujući prolaznu simptomatsku hipotenziju, mučninu, tinitus i sinkopu.

Nuspojave povezane s djelatnom tvari, botulinskim toksinom tipa A

Lokalizirana slabost mišića je očekivani farmakološki učinak botulinskog toksina tipa A.

Blefaroptoza koja može biti vezana uz tehniku injiciranja, povezana je s farmakološkim djelovanjem lijeka BOCOUTURE.

Širenje toksina

Pri liječenju drugih indikacija botulinskim toksinom, vrlo rijetko su prijavljene nuspojave vezane uz širenje toksina udaljeno od mjesta primjene koje uzrokuju simptome koji su u skladu s učincima botulinskog toksina tipa A (pretjerana mišićna slabost, disfagija, aspiracijski pneumonitis s fatalnim ishodom u nekim slučajevima) (vidjeti dio 4.4). Takve nuspojave se ne mogu potpuno isključiti kod primjene lijeka BOCOUTURE.

Reakcije preosjetljivosti

Rijetko su prijavljene ozbiljne i/ili trenutne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, serumsku bolest, urtikariju, edem mekog tkiva i dispneju. Neke od ovih reakcija prijavljene su nakon primjene konvencionalnog kompleksa botulinskog toksina tipa A samog ili u kombinaciji s drugim tvarima koje uzrokuju slične reakcije.

Nuspojave na osnovu kliničkog iskustva

Prijavljene su sljedeće nuspojave s lijekom BOCOUTURE. Kategorije učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Vertikalne bore između obrva vidljive kod najjačeg mrštenja (glabellarne bore)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	bronhitis, nazofaringitis, simptomi nalik gripi	manje često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
Poremećaji oka	edem kapka, ptoza kapka, zamagljen vid	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež, čvorići na koži, ptoza obrve	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	znak Mefista (lateralno podizanje obrve)	često
	trzanje mišića, spazam mišića, asimetrija lica (asimetrija obrva)	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	hematom na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, (lokalna) osjetljivost, umor, nelagoda (osjećaj teškog kapka/obrve)	manje često
Krvožilni poremećaji	hematom	manje često

Lateralne periorbitalne bore vidljive pri najjačem smijehu (bore poput noge vrane)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji oka	edem kapka, suho oko	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	hematom na mjestu injekcije	često

Bore u gornjem dijelu lica

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	hipoestezija	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	hematom na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, eritem na mjestu injekcije, nelagoda (osjećaj težine u predjelu čela)	često
Poremećaji oka	ptoza kapka, suho oko	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	ptoza obrve	često
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	asimetrija lica, znak Mefista (lateralno podizanje obrve)	često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljene su sljedeće nuspojave s nepoznatom učestalošću s lijekom BOCOUTURE nakon stavljanja lijeka u promet, a neovisno o indikacijama:

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti poput oticanja, edema (također i udaljeno od mjesta injekcije), eritema, pruritusa, osipa (lokalni i opći) i nedostatka zraka
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	atrofija mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	simptomi nalik gripi

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Povećane doze botulinuskog neurotoksina tipa A mogu rezultirati izraženom neuromuskularnom paralizom udaljeno od mjesta injiciranja, s različitim simptomima. Simptomi mogu uključivati opću slabost, ptozu, diplopiju, poteškoće pri disanju i govoru, paralizirane respiratornih mišića ili poteškoće pri gutanju što može rezultirati aspiracijskom pneumonijom.

Mjere u slučaju predoziranja

Pacijenta se u slučaju predoziranja mora medicinski pratiti na simptome pretjerane mišićne slabosti ili mišićne paralize. Možda će biti potrebno simptomatsko liječenje. U slučaju paralize respiratornih mišića bit će neophodna respiracijska potpora.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali mišićni relaksansi, pripravci koji djeluju periferno,

ATK oznaka: M03AX01

Botulinski neurotoksin tip A blokira kolinergičnu transmisiju na neuromuskularnoj vezi inhibiranjem otpuštanja acetilkolina. Živčani završeci neuromuskularne veze više ne odgovaraju na živčane impulse, a sekrecija neurotransmitera na završnim motornim pločama je spriječena (kemijska denervacija). Oporavak transmisije impulsa ponovo se uspostavlja formiranjem novih živčanih završetaka i ponovnim uspostavljanjem veza sa završnim motornim pločama.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja, kojim botulinski neurotoksin tip A ispoljava svoje učinke na kolinergične živčane završetke, može se opisati sekvencijskim četverofaznim procesom koji uključuje sljedeće korake:

- **Vezanje:** Teški lanac botulinskog neurotoksina tipa A veže se iznimno visokom selektivnošću i afinitetom na receptore, koji se nalaze samo na kolinergičnim završecima.
- **Internalizacija:** Konstrikcija membrane živčanih završetaka i apsorpcija toksina u živčani završetak (endocitoza).
- **Translokacija:** Aminoterminalni segment teškog lanca neurotoksina formira pore u vezikularnoj membrani, disulfidna veza se cijepa i laki lanac neurotoksina prolazi kroz pore u citosol.
- **Učinak:** Nakon oslobađanja, laki lanac vrlo specifično cijepa ciljni protein (SNAP 25), koji je esencijalan za oslobađanje acetilkolina.

Potpuni oporavak funkcije/transmisije impulsa završne ploče nakon intramuskularne injekcije obično se javlja unutar 3-4 mjeseca kako se živčani završeci oporave i ponovno spoje na završnu motornu ploču.

Rezultati kliničkih ispitivanja

Vertikalne bore između obrva vidljive kod najjačeg mrštenja (glabelarne bore)

U ispitivanja s lijekom Bocouture u indikaciji glabelarnih bora bilo je uključeno ukupno 994 osoba sa srednje do jako izraženim glabelarnim borama pri najjačem mrštenju. Od toga je 169 osoba (≥ 18 godina) tretirano lijekom BOCOUTURE u osnovnom razdoblju dvostruko slijepog, placebom kontroliranog pivotalnog ispitivanja faze III i 236 osoba je tretirano u otvorenom nastavku (OLEX, engl. *Open-label Extension*) istog ispitivanja. Uspješnost liječenja je prema procjeni ispitivača 4 tjedna nakon injiciranja procijenjena s "bez" ili s "blagim intenzitetom" kod najjačeg mrštenja prema Skali bora na licu sa 4 boda. Ispitivanje je pokazalo statistički signifikantnu i klinički relevantnu učinkovitost kod doze od 20 jedinica lijeka BOCOUTURE u usporedbi s placebom. Ukupna uspješnost u skupini s lijekom BOCOUTURE bila je 51,5%, dok je u skupini koja je primala placebo iznosila 0%. U pivotalnom ispitivanju nije zabilježeno pogoršanje kod pacijenata koji su primali BOCOUTURE. To je potvrđeno s većim brojem pacijenata s odgovorom na terapiju na 30-i dan prema Skali bora na licu kod najjačeg mrštenja, a prema procjeni ispitivača i pacijenata, gdje je zabilježeno signifikantno više pacijenata s odgovorom na terapiju kod pacijenata koji su primili 20 jedinica lijeka BOCOUTURE u usporedbi s placebo skupinom.

Analiza podskupine pokazala je da je učinkovitost lijeka niža kod pacijenata starijih od 50 godina u usporedbi s mlađim pacijentima. Od toga, 113 osoba bilo je u dobi od 50 godina ili mlađih i 56 osoba su bile starije od 50 godina. Učinkovitost u muškaraca je niža nego kod žena. Od toga, bilo je 33 muškarca i 136 žena.

Terapijska ekvivalentnost lijeka BOCOUTURE u usporedbi s komparatorima Vistabel/Botox koji sadrže kompleks botulinskog toksina tipa A (onabotulinumtoksinA, 900 kD) dokazana je u dva komparativna, prospektivna, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa (n=631) ispitivanja s jednom dozom (20 jedinica, odnosno 24 jedinice). Rezultati ispitivanja pokazuju da BOCOUTURE i komparatori imaju sličan profil djelotvornosti i sigurnosti u pacijenata sa srednje do jako izraženim glabelarnim borama kada se koriste u dozama u konverzijskom omjeru 1:1 (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju faze III kroz terapijski period do 2 godine i 8 injekcijskih ciklusa (MRZ 60201-0609, n=796) [Rzany et al., 2013] dokazana je dugoročna sigurnost primjene ponovljene doze (20 jedinica) u tretmanu glabelarnih bora.

Lateralne periorbitalne bore vidljive pri najjačem smijehu (bore poput noge vrane)

U ispitivanju faze III, 111 osoba sa srednje do jako izraženim lateralnim periorbitalnim borama (bore poput noge vrane) pri najjačem smijehu tretirano je kroz jedan ciklus s 12 jedinica lijeka BOCOUTURE ili placebo po strani (lijevo/desno područje oka) uz usporedbu sheme injiciranja u 3 i 4 točke.

Uspješnost liječenja je prema procjeni ispitivača 4 tjedna nakon injiciranja procijenjena s poboljšanjem u barem 1 od 4 boda na skali pomoću standardiziranih digitalnih fotografija napravljenih kod najjačeg smijeha obostrano u području očiju, a u odnosu na početno stanje. Kod obje sheme, u 3 i 4 točke injiciranja pokazala se superiornost lijeka u odnosu na placebo. Kod sheme s 3 točke injiciranja, stopa uspješnosti bila je 69,9% u skupini koja je primala BOCOUTURE u odnosu na 21,4% u placebo skupini, a kod sheme s 4 točke injiciranja je odnos bio 68,7% u odnosu na 14,3%. U ispitivanju nije zabilježeno pogoršanje kod pacijenata koji su primali BOCOUTURE. To je potvrđeno s većim brojem pacijenata s odgovorom na terapiju na 30-i dan prema skali sa 4 boda kod najjačeg smijeha, a prema procjeni ispitivača i pacijenata, gdje je zabilježeno signifikantno više pacijenata s odgovorom na terapiju kod pacijenata koji su primili 12 jedinica lijeka BOCOUTURE po strani područja oka u usporedbi s placebo skupinom.

Bore u gornjem dijelu lica

U placebo kontroliranom ispitivanju faze III koje je uključilo 156 osoba ispitana je djelotvornost i sigurnost primjene 54 do 64 jedinice lijeka BOCOUTURE u kombiniranom tretmanu bora gornjeg lica (glabellarne bore kod mrštenja, lateralne periorbitalne bore i horizontalne čeonne bore). Pacijenti s odgovorom na terapiju su definirani kao pacijenti s rezultatom “bez” ili s “blagim intenzitetom” kod najjačih kontrakcija prema procjeni ispitivača na skali Merz Aesthetics s 5 bodova. Analiza je pokazala statistički značajne terapijske razlike i visoku stopu odgovora kod primjene lijeka BOCOUTURE u terapiji glabellarne bore kod mrštenja, lateralnih periorbitalnih bora i horizontalnih čeonnih bora pojedinačno ili u kombinaciji.

Kod ukupno 82,9% osoba tretiranih lijekom BOCOUTURE postignut je odgovor na terapiju kod glabellarne bore kod mrštenja, dok u placebo skupini nije bilo pacijenata s odgovorom na terapiju. U terapiji lateralnih periorbitalnih bora postigao se odgovor na terapiju u ukupno 63,8% pacijenata tretiranih lijekom BOCOUTURE u usporedbi s 2,0% pacijenata koji su primali placebo. Kod ukupno 71,4% osoba tretiranih lijekom BOCOUTURE postignut je odgovor na terapiju kod horizontalnih čeonnih bora, dok je u placebo skupini samo jedan pacijent (2,0%) imao odgovor na terapiju. U terapiji sva tri područja u kombinaciji, postigao se odgovor na terapiju u ukupno 54,3% osoba u skupini BOCOUTURE, dok u placebo skupini nije bilo pacijenata s odgovorom na terapiju (0,0%).

U prospektivnom, otvorenom ispitivanju faze III kroz terapijski period od više od jedne godine i 4 uzastopna injekcijska ciklusa dokazana je dugoročna sigurnost primjene i podnošljivost kod ponovljenih doza od 54 do 64 jedinica lijeka BOCOUTURE u tretmanu 125 osoba sa srednje do jako izraženim borama u gornjem dijelu lica.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka BOCOUTURE u svim podskupinama pedijatrijske populacije u terapiji bora uzrokovanih mišićnim kontrakcijama (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće karakteristike djelatne tvari

Klasična ispitivanja kinetike i distribucije ne mogu biti provedena s botulinskim neurotoksinom tipa A, jer se djelatna tvar primjenjuje u malim količinama (pikogrami po injekciji) te se brzo i ireverzibilno veže na kolinergične živčane završetke.

Nativni botulinski toksin tipa A je kompleks visoke molekularne mase, koji uz neurotoksin (150 kD) sadrži druge netoksične proteine, poput hemaglutinina i nehmaglutinina. Suprotno konvencionalnim pripravcima, koji sadrže kompleks botulinskog toksina tipa A, BOCOUTURE sadrži čisti (150 kD) neurotoksin jer ne sadrži proteinske komplekse i stoga ima nizak sadržaj stranih proteina. Primijenjeni sadržaj stranih proteina smatra se jednim od faktora za sekundarni neuspjeh terapije.

Pokazano je da botulinski neurotoksin tip A prolazi retrogradni aksonalni transport nakon intramuskularnog injiciranja. Međutim, retrogradni transsinaptički prolaz aktivnog botulinskog neurotoksina tipa A u središnji živčani sustav nije bio pronađen kod terapijski relevantnih doza.

Botulinski neurotoksin tip A vezan na receptor ulazi endocitozom u živčani završetak prije no što stigne do svog cilja (SNAP 25) i tada se intracelularno razgradi. Slobodno cirkulirajuće molekule botulinskog neurotoksina tipa A, koje se nisu vezale na receptore presinaptičkih kolinergičnih živčanih završetaka, su fagocitirane ili pinocitirane te razgrađene kao i svaki drugi slobodno cirkulirajući protein.

Distribucija djelatne tvari u bolesnika

Farmakokinetička ispitivanja s lijekom BOCOUTURE u ljudi nisu bila provedena zbog prethodno navedenih razloga.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja kardiovaskularne i intestinalne sigurnosne farmakologije.

Saznanja iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na sustavnu toksičnost lijeka BOCOUTURE u životinja uglavnom su se odnosila na njegovu farmakodinamičko djelovanje, odnosno na atoniju, parezu i atrofiju injiciranih mišića.

Nisu zabilježeni dokazi o lokalnoj intoleranciji. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti s lijekom BOCOUTURE nisu pokazala ni štetne učinke na plodnost mužjaka ili ženki u kunića niti izravne učinke na embriofetalni razvoj ili pre- ili post-natalni razvoj u štakora i/ili kunića. Međutim, primjena lijeka BOCOUTURE u različitim intervalima (dnevni ili rjeđi) u ispitivanjima embriotoksičnosti u razinama doza koje pokazuju maternalnu redukciju u tjelesnoj težini, povećala je broj abortusa u kunića i neznatno snizila težinu fetusa u štakora. Kontinuirana sistematska izloženost ženki tijekom (nepoznate) osjetljive faze organogeneze kao preduvjet za indukciju teratogenih učinaka ne može se nužno pretpostaviti u ovim ispitivanjima. Sukladno tome, sigurnosne granice kliničkog liječenja su općenito niske kada su u pitanju visoke kliničke doze.

Ispitivanja genotoksičnosti ili kancerogenosti nisu bila provedena s lijekom BOCOUTURE.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

albumin, ljudski
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rekonstituirana otopina:

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za 24 sata pri 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri 2 °C do 8 °C, osim ako se rekonstitucija provela u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (staklo vrste I) s čepom (bromobutilna guma) i sa sigurnosnim zatvaračem (aluminij).

Veličina pakiranja od 1, 2, 3 ili 6 bočica.

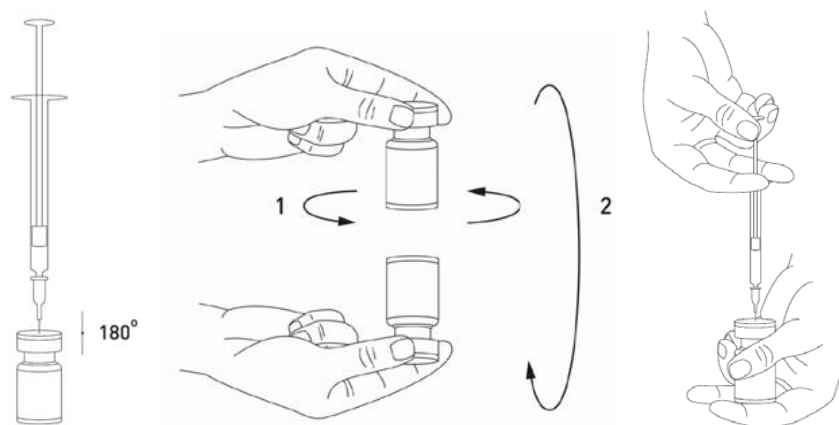
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija

BOCOUTURE se rekonstituira prije primjene otopinom za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %). Rekonstituciju i razrjeđivanje treba izvesti u skladu sa smjernicama dobre kliničke prakse, naročito u pogledu asepsa.

Dobra je praksa rekonstituirati otopinu u bočici i pripremiti štrcaljku iznad plastificiranog upijajućeg papira kako bi se uhvatila prolivena tekućina. U štrcaljku se uvuče odgovarajuća količina otopine natrijevog klorida. Za rekonstituciju se preporuča kratka konična igla 20-27 G. Nakon vertikalnog umetanja igle kroz gumeni čep, otapalo se mora polako injicirati u bočicu kako bi se izbjeglo stvaranje pjene. Ako vakuum ne uvuče otapalo u bočicu, potrebno je baciti bočicu. Izvadite iglu iz bočice i promiješajte BOCOUTURE s otapalom laganim okretanjem i preokretanjem/preklapanjem bočice- nemojte snažno tresti bočicu. Ukoliko je potrebno, igla koja se koristila za rekonstituciju može ostati u bočici i potrebna količina otopine se može povući u novu, sterilnu štrcaljku, pogodnu za injekciju.



Rekonstituirani BOCOUTURE je bistra, bezbojna otopina.

BOCOUTURE se ne smije primijeniti ako rekonstituirana otopina izgleda mutno ili sadrži flokule ili vidljive čestice.

Moguća razrjeđenja za BOCOUTURE 50 i 100 jedinica navedene su u sljedećoj tablici:

Rezultirajuća doza (u jedinicama po 0,1	Dodano otapalo (natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) otopina za injekciju)
--	--

HALMED
16-07-2021
ODOBRENO

ml)	Bočica s 50 jedinica	Bočica sa 100 jedinica
5 jedinica	1 ml	2 ml
4 jedinice	1,25 ml	2,5 ml

Svaka otopina za injekciju koja je bila pohranjena dulje od 24 sata kao i svaka neiskorištena otopina za injekciju mora biti bačena.

Postupak kojeg se potrebno pridržavati za sigurno uklanjanje bočica, štrcaljki i ostalog upotrijebljenog materijala

Sve neupotrijebljene bočice ili preostalu otopinu u bočici i/ili štrcaljkama mora se autoklavirati. Drugi način je da se preostali BOCOUTURE inaktivira dodatkom jedne od sljedećih otopina: 70%-tni etanol, 50%-tni izopropanol, 0,1%-tni SDS (anionski detergent), razrijeđena otopina natrijevog hidroksida (0,1 N NaOH) ili razrijeđena otopina natrijevog hipoklorita (najmanje 0,1% NaOCl).

Nakon inaktivacije, upotrijebljene bočice, štrcaljke i ostali materijal ne smije se isprazniti i mora se baciti u za to odgovarajuće spremnike te zbrinuti u skladu s nacionalnim zahtjevima.

Preporuke u slučaju nezgode pri rukovanju botulinskim toksinom tipa A

- Sav proliveni lijek mora se obrisati: bilo apsorbirajućim materijalom natopljenim bilo kojom od gore navedenih otopina u slučaju praška ili suhim apsorbirajućim materijalom u slučaju rekonstituiranog lijeka.
- Kontaminirane površine treba očistiti apsorbirajućim materijalom natopljenim bilo kojom od gore navedenih otopina i potom osušiti.
- Ako se bočica razbije, treba postupiti prema gore navedenim uputama pažljivo skupljajući komadiće slomljenog stakla i brišući lijek te izbjegavajući nastanak posjekotina na koži.
- Ako lijek dođe u kontakt s kožom, treba pogođeno područje temeljito isprati vodom.
- Ako lijek dospije u oči, treba temeljito isprati s puno vode ili oftalmološkom otopinom za ispiranje očiju.
- Ako lijek dođe u kontakt s ranom, porezanom ili oštećenom kožom, treba temeljito isprati s puno vode. Treba poduzeti odgovarajuće medicinske korake sukladno injiciranoj dozi.

Potrebno je strogo se pridržavati ovih uputa o rukovanju i zbrinjavanju.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
P.O. Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Njemačka
Telefon: +49-69/15 03-1
Faks: +49-69/15 03-200

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BOCOUTURE 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju: HR-H-089001793
BOCOUTURE 100 jedinica prašak za otopinu za injekciju: HR-H-311134880

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. prosinac 2020.



Datum obnove odobrenja: 16. srpanj 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. srpanj 2021.