

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BOCOUTURE, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BOCOUTURE, 100 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

BOCOUTURE, 50 jednostek

1 fiolka zawiera 50 jednostek toksyny botulinowej typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących*.

BOCOUTURE, 100 jednostek

1 fiolka zawiera 100 jednostek toksyny botulinowej typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących*.

* Toksyna botulinowa typu A, oczyszczona z kultur bakterii *Clostridium Botulinum* (szcep Hall)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do wstrzykiwań)
Biały proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

BOCOUTURE jest wskazany do osiągnięcia przejściowej poprawy wyglądu zmarszczek górnej części twarzy u dorosłych poniżej 65. roku życia, gdy ich nasilenie ma istotny psychologiczny wpływ na pacjenta, tj:

- od umiarkowanych do poważnych zmarszczek pionowych między brwiami, widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu czoła (zmarszczki gładziny czoła), oraz/lub
- od umiarkowanych do poważnych bocznych zmarszczek okołoooczodołowych, widocznych przy pełnym uśmiechu („kurzych łapek”), oraz/lub
- od umiarkowanych do ciężkich poziomych zmarszczek na czole widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu czoła.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Z uwagi na różnice w oznaczaniu mocy, jednostki dawkowania produktu leczniczego BOCOUTURE nie mogą być traktowane jako równoważne z jednostkami oznaczonymi dla innych preparatów zawierających toksynę botulinową typu A.

Szczegółowe informacje dotyczące badań klinicznych BOCOUTURE w porównaniu z konwencjonalnym kompleksem toksyny botulinowej typu A (900 kD), patrz punkt 5.1. 4

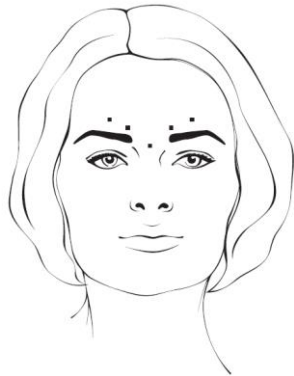
Informacje ogólne

Produkt leczniczy BOCOUTURE może być podawany jedynie przez lekarzy z odpowiednimi kwalifikacjami i z niezbędnym doświadczeniem w stosowaniu toksyny botulinowej typu A.

Dawkowanie

Zmarszczki pionowe między brwiami widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu czoła (zmarszczki gładziny czoła)

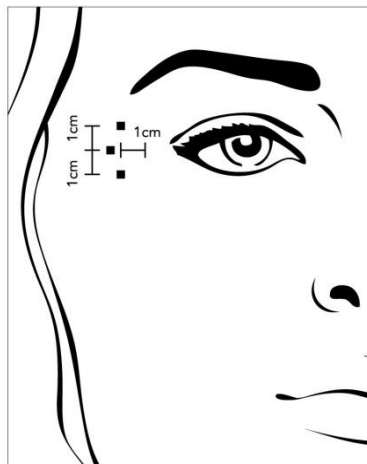
Po rekonstytucji produktu BOCOUTURE, dawkę wynoszącą 4 jednostki wstrzykuje się w każde z 5 miejsc wstrzyknięć: dwa wstrzyknięcia w każdy mięsień marszczący brwi i jedno wstrzyknięcie w mięsień podłużny nosa, co odpowiada standardowej dawce 20 jednostek. W razie potrzeby, dawka może być zwiększona przez lekarza do 30 jednostek, z co najmniej trzymiesięczną przerwą pomiędzy poszczególnymi cyklami stosowania produktu.



Zmniejszenie pionowych zmarszczek pomiędzy brwiami widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu czoła (zmarszczek gładziny czoła) zazwyczaj obserwuje się w ciągu 2-3 dni po wstrzyknięciu produktu, a maksymalny efekt występuje po 30 dniach. Działanie produktu utrzymuje się do 4 miesięcy po jego podaniu.

Zmarszczki w okolicy bocznych kątów oczu widoczne przy pełnym uśmiechu ("kurze łapki")

Po rekonstytucji produktu BOCOUTURE wstrzykuje się 4 jednostki dwustronnie w każde z 3 miejsc wstrzyknięć: jedno wstrzyknięcie 0,1 ml około 1 cm od brzegu oczodołu. Pozostałe dwa wstrzyknięcia, należy wykonać około 1 cm powyżej i poniżej miejsca pierwszego wstrzyknięcia.



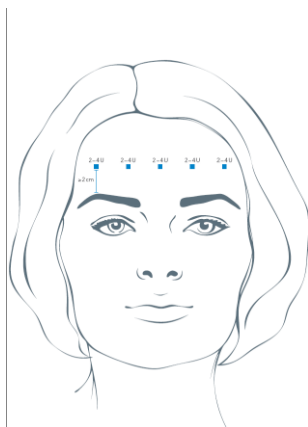
Całkowita zalecana dawka dla jednej sesji leczenia wynosi 12 jednostek na każdą ze stron (łącznie dawka: 24 jednostki).

Zmniejszenie zmarszczek w okolicy bocznych kątów oczu widocznych przy pełnym uśmiechu

("kurze łapki") zazwyczaj obserwuje się w ciągu 6 dni po wstrzyknięciu produktu, a maksymalny efekt występuje po 30 dniach. Działanie produktu utrzymuje się do 4 miesięcy po jego podaniu.

Poziome zmarszczki na czole widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu czoła

Zalecana całkowita dawka wynosi od 10 do 20 jednostek, w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, przy zachowaniu co najmniej 3-miesięcznych odstępów pomiędzy kolejnymi zabiegami. Po rozpuszczeniu BOCOUTURE, do mięśnia skroniowego zostaje wstrzyknięta dawka wynosząca od 10 jednostek do 20 jednostek w pięciu poziomo ustawionych względem siebie miejscach, w odległości co najmniej 2 cm od brzegu oczodołu. W każdy punkt wstrzyknięte zostają odpowiednio 2 jednostki, 3 jednostki lub 4 jednostki roztworu.



Wygładzenie zmarszczek poziomych czoła, widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu czoła, następuje najczęściej w ciągu 7 dni, przy czym maksymalny efekt jest widoczny w dniu 30-tym. Efekt ten utrzymuje się przez 4 miesiące od wstrzyknięcia.

Wszystkie wskazania

W przypadku braku efektu terapeutycznego w ciągu jednego miesiąca po pierwszym wstrzyknięciu, należy podjąć następujące działania:

- Przeanalizować przyczyny braku odpowiedzi, na przykład: za mała dawka produktu, zła technika wstrzykiwania, możliwe wytworzenie przeciwciał neutralizujących neurotoksynę;
- Dostosować dawkę w powiązaniu z analizą dotyczącą niepowodzenia ostatniej terapii;
- Rozważyć czy wybór leczenia toksyną botulinową typu A był właściwy w danym przypadku;
- Jeżeli nie wystąpiły działania niepożądane w trakcie leczenia początkowego można przeprowadzić dodatkową serię wstrzyknięć, zgodnie z zasadą zachowania minimalnego odstępu 3 miesięcy między początkowym a powtórzonym wygładzaniem.

Populacje szczególne

Istnieją jedynie ograniczone dane kliniczne z badań 3 fazy produktu BOCOUTURE u chorych powyżej 65. roku życia. Dopóki nie będą dostępne dodatkowe dane w tej grupie wiekowej, nie zaleca się stosowania produktu BOCOUTURE u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu BOCOUTURE w leczeniu pionowych zmarszczek między brwiami widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu czoła, zmarszczek w okolicy bocznych kątów oczu widocznych przy pełnym uśmiechu oraz poziomych zmarszczek na czole, widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu czoła u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia. Z tego względu, nie zaleca się stosowania produktu BOCOUTURE u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Wszystkie wskazania

Rozpuszczony BOCOUTURE jest przeznaczony do wstrzykiwań domięśniowych.

Po rekonstytucji BOCOUTURE powinien zostać zużyty natychmiast i może być użyty wyłącznie do leczenia jednego pacjenta podczas pojedynczej serii wstrzyknięć.

Rozpuszczony BOCOUTURE jest wstrzykiwany za pomocą cienkiej sterylnej igły (np. 30 -33G/ średnica 0,2-0,3 mm/długość 13 mm). Zalecana objętość w miejsce wstrzyknięcia wynosi od 0,04 do 0,1 ml.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, oraz instrukcje dotyczące usuwania fiolek, podano w punkcie 6.6.

Przerwa między zabiegami nie powinna być krótsza niż 3 miesiące. Jeśli leczenie się nie powiedzie, lub pomimo wielokrotnych zastrzyków efekt jest coraz słabszy, należy zastosować alternatywne metody leczenia.

Pionowe zmarszczki między brwiami widziane przy maksymalnym zmarszczeniu czoła (gładziny czoła zmarszczek)

Przed i podczas wstrzykiwania należy zastosować silny ucisk poniżej krawędzi oczodołu używając kciuka lub palca wskazującego, aby zapobiec dyfuzji roztworu w tym obszarze. W trakcie wstrzykiwania igła powinna być skierowana do góry i przyśrodkowo. Aby ograniczyć ryzyko opadania powieki należy unikać wstrzykiwań w pobliżu mięśnia dźwigacza powieki górnej oraz czaszkowej części mięśnia okrężnego oka. Produkt leczniczy należy wstrzykiwać w przyśrodkową część mięśnia marszczącego brwi oraz w środkową część brzusca mięśnia, co najmniej 1 cm ponad krawędzią kostną oczodołu.

Boczne zmarszczki wokół oczu widoczne przy maksymalnym uśmiechu („kurze łapki”)

Wstrzyknięcie należy wykonać domięśniowo, do mięśnia okrężnego oka, bezpośrednio pod skórę właściwą, aby uniknąć dyfuzji produktu BOCOUTURE. Należy unikać wstrzyknięć zbyt blisko mięśnia jarzmowego większego, aby zapobiec opadaniu powieki.

Poziome zmarszczki na czole widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu czoła

Aby zmniejszyć ryzyko opadania brwi należy unikać paraliżowania dolnych włókien mięśniowych przez wstrzykiwanie BOCOUTURE w pobliżu brzegu oczodołu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Uogólnione zaburzenia czynności mięśniowej (np. myasthenia gravis, zespół Lamberta-Eatona).
- Infekcja lub stan zapalny w miejscu planowanego wstrzyknięcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Przed podaniem produktu BOUCUTURE, lekarz musi zapoznać się z anatomią pacjenta i ze zmianami w jego anatomii, powstałymi na skutek wcześniejszych zabiegów chirurgicznych.

Należy zachować ostrożność, aby nie doszło do wstrzyknięcia produktu BOCOUTURE w naczynie krwionośne.

Należy uwzględnić fakt, że poziome zmarszczki czołowe nie muszą być wyłącznie dynamiczne, lecz mogą również powstawać na skutek utraty elastyczności skóry (na przykład, w związku z wiekiem lub

nadmiernym opalaniem). W tym przypadku, pacjent może nie reagować na produkty zawierające toksynę botulinową.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu BOCOUTURE:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia układu krzepnięcia
- jeśli pacjent przyjmuje produkty przeciwzakrzepowe lub inne substancje, które mogą mieć działanie przeciwzakrzepowe.

Miejscowe i ogólne efekty rozprzestrzeniania się toksyny

Działania niepożądane mogą być skutkiem nieprecyzyjnego wstrzyknięcia neurotoksyny botulinowej typu A w nieprawidłowym miejscu, co tymczasowo paraliżuje pobliskie grupy mięśni.

Odnotowano przypadki wystąpienia działań niepożądanych, które mogą być związane z rozprzestrzenianiem się toksyny botulinowej typu A do miejsc odległych od miejsca wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8).

Pacjenci leczeni dawkami terapeutycznymi mogą doświadczać nadmiernego osłabienia mięśni. Pacjenci lub ich opiekunowie powinni być pouczeni o konieczności wezwania pogotowia w przypadku pojawienia się zaburzeń przełykania, mowy lub oddychania.

Istniejące uprzednio zaburzenia nerwowo-mięśniowe

Nie zaleca się wstrzykiwania produktu BOCOUTURE chorym z zachłyśnięciem lub zaburzeniami połykania w wywiadzie.

Produkt BOCOUTURE należy stosować ostrożnie:

- u pacjentów cierpiących na stwardnienie zanikowe boczne,
- u pacjentów cierpiących na inne choroby wywołujące zaburzenie czynności nerwowo-mięśniowej,
- gdy mięśnie, do których ma zostać wstrzyknięty produkt leczniczy, znajdują się w stanie wyraźnego osłabienia lub zaniku.

Reakcje nadwrażliwości

Odnotowywano przypadki wystąpienia reakcji nadwrażliwości na produkty zawierające neurotoksynę botulinową typu A. W przypadku wystąpienia reakcji ciężkich (takich, jak wstrząs anafilaktyczny) i/lub nagłych reakcji nadwrażliwości, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

Powstawanie przeciwciał

Zbyt częste stosowanie produktu może zwiększyć ryzyko powstawania przeciwciał, co może prowadzić do niepowodzenia leczenia (patrz punkt 4.2).

Potencjał powstawania przeciwciał można zminimalizować, wstrzykując najniższą skuteczną dawkę z zachowaniem maksymalnych odstępów czasowych pomiędzy dawkami, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lekowych.

Teoretycznie działanie neurotoksyny botulinowej może zostać spotęgowane przez antybiotyki aminoglikozydowe lub inne produkty lecznicze, które wpływają na przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. produkty zwiotczające mięśnie z grupy tubokuraryn.

Z tego względu skojarzone stosowanie produktu BOCOUTURE i aminoglikozydów lub spektynomycyny wymaga szczególnej ostrożności. Obwodowo działające produkty zwiotczające mięśnie powinny być stosowane ostrożnie, w razie potrzeby należy zmniejszyć ich początkową dawkę lub zastosować substancję o pośrednim czasie działania, jak wekuronium lub atrakurium, zamiast dłużej działających produktów.

Produkty z grupy 4-aminochinolin mogą osłabić działanie produktu BOCOUTURE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produkt BOCOUTURE nie powinien być stosowany w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne i jeśli oczekiwana korzyść nie przewyższa możliwego ryzyka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy neurotoksyna botulinowa typu A przenika do mleka matki. Dlatego nie należy stosować produktu BOCOUTURE u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A. W badaniach na królikach nie wykazano niekorzystnego wpływu na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt BOCOUTURE wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentów należy poinformować, że w przypadku wystąpienia astenii, osłabienia mięśni, zawrotów głowy i zaburzeń widzenia lub opadania powiek, powinni unikać prowadzenia pojazdów oraz wykonywania innych potencjalnie niebezpiecznych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane są zazwyczaj w pierwszym tygodniu po leczeniu i mają przemijający charakter. Działania niepożądane mogą być związane z substancją czynną, procedurą wstrzyknięcia lub jednym i drugim.

Działania niepożądane niezależne od wskazań

Działania niepożądane związane z podaniem produktu leczniczego

W związku z samym wstrzyknięciem może wystąpić miejscowy ból, stan zapalny, parestezja, niedoczulica, tkliwość, opuchlizna, obrzęk, rumień, świąd, miejscowe zakażenie, krwiak, krwawienie i/lub siniak.

Ból i/lub niepokój związany z ukłuciem może prowadzić do reakcji wazowagalnych, włącznie z przejściowym objawowym niedociśnieniem oraz omdleniem.

Działania niepożądane substancji z grupy toksyn botulinowych typu A

Miejscowe osłabienie mięśni jest jednym z występujących działań farmakologicznych toksyny botulinowej typu A.

Opadanie powieki, które może być spowodowane techniką wstrzyknięcia, jest związane z działaniem farmakologicznym produktu BOCOUTURE.

Rozprzestrzenianie się toksyny

Bardzo rzadko zgłaszano działania niepożądane występujące w związku z zasięgiem rozprzestrzeniania się toksyny z miejsca podania w miejsca odległe, wywołujące objawy zgodne z efektem działania toksyny botulinowej typu A (nadmierne osłabienie mięśni, zaburzenia połykania i zachłystowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach) (patrz punkt 4.4). Nie można wykluczyć wystąpienia tego rodzaju działań niepożądanych w związku z zastosowaniem produktu BOCOUTURE.

Reakcje nadwrażliwości

Rzadko zgłaszano ciężkie i (lub) nagłe reakcje nadwrażliwości obejmujące wstrząs anafilaktyczny, chorobę posurowiczą, pokrzywkę, obrzęk tkanek miękkich i duszność. Niektóre z tych reakcji odnotowano po zastosowaniu produktu zawierającego konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi czynnikami, które mogą wywołać podobne reakcje.

Działania niepożądane na podstawie doświadczenia klinicznego

Po zastosowaniu produktu leczniczego zgłaszano następujące działania niepożądane. Kategorie częstości zostały zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zmarszczki pionowe między brwiami widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu czoła (zmarszczki gładziny czoła)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła i błon śluzowych nosa, choroba grypopodobna	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia oka	Obrzęk powiek, opadanie powiek, niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, guzki skórne, opadanie brwi	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Efekt Mefistofelesa (uniesienie bocznych części brwi)	Często
	Drganie mięśni, skurcze mięśni, asymetria twarzy (asymetria czoła)	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, tkliwość uciskowa (miejscowa), zmęczenie, uczucie dyskomfortu (uczucie ciężkości powiek/brwi)	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Krwiak	Niezbyt często

Zmarszczki w okolicy bocznych kątów oczu widocznych przy pełnym uśmiechu ("kurze łapki")

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia oka	Obrzęk powiek, suchość oka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	Często

Zmarszczki górnej części twarzy

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często
	Hipestezja	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, uczucie dyskomfortu (uczucie ciężkości czoła)	Często
Zaburzenia oka	Opadanie powiek, suchość oka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Opadanie brwi	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Asymetria twarzy, efekt Mefistofelesa (uniesienie bocznych części brwi)	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Bocouture do obrotu, obserwowano następujące działania niepożądane o nieznanym częstości występowania, niezależnie od wskazań, w których stosowano produkt leczniczy:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, takie jak opuchlizna, obrzęk (również w miejscach odległych od miejsca wstrzyknięcia), rumień, świąd, wysypka (lokalna i uogólniona) i duszność
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zanik mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania:

Zwiększona dawka neurotoksyny botulinowej typu A może wywołać wyraźne porażenie nerwowo-mięśniowe poza miejscem wstrzyknięcia, dając szereg objawów. Objawy przedawkowania mogą obejmować ogólne osłabienie, opadanie powieki, podwójne widzenie, zaburzenia połykania, oddychania, zaburzenia mowy, porażenie mięśni oddechowych lub zaburzenia połykania, które mogą spowodować zachłystowe zapalenie płuc.

Postępowanie w przypadkach przedawkowania:

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być medycznie monitorowany pod kątem objawów nadmiernego osłabienia lub paraliżu mięśni. Może wystąpić konieczność leczenia objawowego. W przypadku porażenia mięśni oddechowych, może wystąpić konieczność wspomagania oddychania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty zwiotczające mięśnie, działające obwodowo,
kod ATC: M03AX01

Toksyna botulinowa typu A blokuje przewodzenie cholinergiczne w obrębie połączenia nerwowo-mięśniowego przez hamowanie uwalniania acetylocholin. Zakończenia nerwowe płytek nerwowo-mięśniowych przestają reagować na bodźce nerwowe, co powoduje brak wydzielania neuroprzekaźnika w płytce ruchowej (odnerwienie chemiczne). Przywrócenie przewodzenia bodźców następuje poprzez utworzenie nowych zakończeń nerwowych i płytek ruchowych.

Mechanizm działania

Mechanizm działania toksyny botulinowej typu A na cholinergiczne zakończenia nerwowe można opisać jako proces składający się z czterech kolejnych etapów:

- **Wiązanie:** łańcuch ciężki toksyny botulinowej typu A wiąże się w sposób wybiórczy i z wysokim powinowactwem z receptorami występującymi tylko na zakończeniach cholinergicznym.
- **Internalizacja:** skurcz błony komórkowej zakończenia nerwowego i wchłonięcie toksyny do zakończenia nerwowego (endocytoza).
- **Translokacja:** koniec aminowy łańcucha ciężkiego toksyny tworzy por w błonie pęcherzyka, wiązanie dwusiarczkowe ulega rozszczepieniu i łańcuch lekki toksyny przechodzi przez por do cytozolu.
- **Działanie:** po uwolnieniu, lekki łańcuch z wysoką swoistością, rozszczepia docelowe białko (SNAP 25), które odgrywa kluczową rolę w uwalnianiu acetylocholin.

Pełna odbudowa czynności płytki nerwowo-mięśniowej/przewodzenia bodźców następuje zwykle w ciągu 3-4 miesięcy po wstrzyknięciu domięśniowym, na skutek rozrostu zakończeń nerwowych i ponownego połączenia z płytką ruchową.

Wyniki badań klinicznych

Zmarszczki pionowe między brwiami widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu czoła (zmarszczki gładziny czoła)

W badaniach nad skutecznością produktu BOCOUTURE, zastosowanym w leczeniu bruzd pomiędzy brwiami, wzięły udział 994 osoby ze zmarszczkami o nasileniu umiarkowanym do zmarszczek głębokich, widocznych przy pełnym zmarszczeniu brwi. Z tej grupy 169 osób (powyżej 18. roku życia) przyjmowało BOCOUTURE w głównym okresie głównej fazy III przeprowadzonej metodą podwójnej ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo, a 236 osób brało udział w badaniu otwartym (OLEX). Powodzenie leczenia od „brak” po „łagodne” w 4-punktowej skali zmarszczek twarzy, badacze oceniali w 4 tygodniu przy maksymalnym zmarszczeniu. Badania wykazały statystycznie wiarygodną oraz klinicznie istotną skuteczność 20 jednostek produktu BOCOUTURE w porównaniu z grupą kontrolną, przyjmującą placebo. Ogólny wskaźnik powodzenia wyniósł 51,5% w grupie BOCOUTURE i 0% w grupie z placebo. Podczas badania podstawowego u żadnego pacjenta leczonego BOCOUTURE nie zaobserwowano pogorszenia stanu zmarszczek. Zostało to potwierdzone wyższą liczbą pozytywnych odpowiedzi w 30 dniu, zgodnie ze skalą zmarszczek twarzy przy pełnym

zmarszczeniu brwi, zarówno w opinii badacza jak i osób badanych. Liczba pozytywnych odpowiedzi była znacznie wyższa wśród pacjentów przyjmujących 20 jednostek BOCOUTURE niż wśród osób przyjmujących placebo.

Analiza podgrup wykazała, że skuteczność u pacjentów w wieku powyżej 50 lat jest niższa w porównaniu z osobami młodszymi. Spośród nich, 113 pacjentów było w wieku 50 lat lub młodszych i 56 pacjentów było w wieku powyżej 50 lat. Skuteczność wśród mężczyzn jest niższa w porównaniu z kobietami. Stwierdzono to wśród grupy pacjentów złożonej z 33 mężczyzn i 136 kobiet.

Równoważną skutecznością leczniczą produktu BOCOUTURE w porównaniu z produktem porównawczym Vistabel/Botox, zawierającym kompleks toksyny botulinowej typu A (onabotulinotoksyna A 900 kD) wykazano w dwóch prospektywnych, wielośrodkowych, randomizowanych badaniach porównawczych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (n=631), stosując pojedyncze dawki wynoszące odpowiednio 20 i 24 jednostki. Wyniki badań dowodzą również, że produkt leczniczy BOCOUTURE oraz porównawczy produkt zawierający konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A, wykazują podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa, w związku z czym u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zmarszczkami gładziny czoła może zostać zastosowany współczynnik konwersji dawki wynoszący 1:1 (patrz punkt 4.2).

Długofalowe bezpieczeństwo wielokrotnego podania produktu (20 jednostek) w leczeniu zmarszczek gładziny czoła wykazano w badaniu III fazy, prowadzonym przez dwa lata, z zastosowaniem do 8 kolejnych cykli wstrzyknięć (MRZ 60201-0609, n=796) [Rzany i in., 2013].

Zmarszczki w okolicy bocznych kątów oczu widoczne przy pełnym uśmiechu ("kurze łapki")

W badaniu III fazy, 111 pacjentów ze zmarszczkami w okolicy bocznych kątów oczu widocznych przy pełnym uśmiechu ("kurze łapki"), o nasileniu umiarkowanym do zmarszczek głębokich, leczono w trakcie jednego cyklu, stosując 12 jednostek BOCOUTURE lub placebo na każdą stronę (obszar prawego / lewego oka) w porównaniu ze schematem wstrzykiwań 3- i 4-punktowych. Powodzenie leczenia zdefiniowano jako poprawę o co najmniej jeden punkt w 4-stopniowej skali oceny wykonanej przez niezależną osobę w 4 tygodniu, która oceniała wygląd przy pełnym uśmiechu na podstawie standardowych fotografii cyfrowych obydwu okolic oczu w porównaniu ze stanem przed wstrzyknięciem produktu leczniczego. Zarówno wstrzykiwania 3-punktowe jak i 4-punktowe wykazały wyższość nad placebo.

Dla schematu 3-punktowych wstrzykiwań, współczynnik powodzenia leczenia wyniósł 69,9% w grupie przyjmującej BOCOUTURE vs. 21,4% w grupie otrzymującej placebo, a dla schematu wstrzykiwań 4-punktowych odpowiednio 68,7% vs 14,3%. U żadnego pacjenta leczonego BOCOUTURE nie zaobserwowano pogorszenia stanu zmarszczek. Zostało to potwierdzone większą liczbą pozytywnych odpowiedzi w 30 dniu dla schematu 4-punktowych wstrzykiwań przy pełnym uśmiechu, zarówno w opinii badacza, jak i osób badanych. Liczba pozytywnych odpowiedzi była znacznie wyższa wśród pacjentów przyjmujących 12 jednostek BOCOUTURE w okolicy oka niż wśród osób przyjmujących placebo.

Zmarszczki górnej części twarzy

Skuteczność i bezpieczeństwo od 54 do 64 jednostek BOCOUTURE w skojarzonym leczeniu górnych zmarszczek twarzy (zmarszczek gładziny czoła, zmarszczek poprzecznych okołoooczodołowych i zmarszczek poziomych na czole) zbadano podczas III fazy kontrolowanego badania z zastosowaniem placebo u 156 pacjentów. Badani klasyfikowani przy maksymalnym zmarszczeniu czoła – od „brak zmarszczek” po „łagodnie zmarszczki” byli oceniani przez badaczy zgodnie z 5 punktową skalą Merz Aesthetics Scales™. Analiza wykazała statystycznie istotne różnice związane z terapią i wysoki odsetek odpowiedzi na BOCOUTURE w postaci wygładzenia zmarszczek gładziny czoła, bocznych zmarszczek wokół oczu i poziomych zmarszczek na samym czole, jak i dla wszystkich obszarów traktowanych łącznie. U 82,9% pacjentów leczonych BOCOUTURE zaobserwowano odpowiedź na produkt na zmarszczkach gładziny czoła, podczas gdy takiej odpowiedzi nie zaobserwowano u

żadnego z pacjentów otrzymujących placebo. Na bocznych zmarszczkach wokół oczu, zaobserwowano odpowiedź u 63,8% pacjentów leczonych BOCOUTURE w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo. Łącznie, 71,4% pacjentów odpowiedziało na BOCOUTURE w zakresie poziomych zmarszczek na czole i tylko u jednego z nich zaobserwowano reakcję na placebo (2,0%). Dla wszystkich trzech obszarów łącznie, odpowiedź zaobserwowano u większości badanych w grupie BOCOUTURE (54,3%) i u żadnego pacjenta w grupie placebo (0,0%).

Długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancję po podaniu od 54 do 64 jednostek produktu BOCOUTURE w leczeniu umiarkowanych i ciężkich zmarszczek górnej części twarzy wykazano u ogółem 125 pacjentów w trwającym ponad rok prospektywnym, otwartym badaniu fazy III z powtarzaną dawką, z zastosowaniem 4 kolejnych cykli wstrzyknięć.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań produktu leczniczego BOCOUTURE w podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu zmarszczek indukowanych przez ruch mięśni (patrz punkt 4.2 stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka substancji czynnej

Nie jest możliwe przeprowadzenie klasycznych badań kinetyki i dystrybucji toksyny botulinowej typu A, ponieważ substancja czynna podawana jest w bardzo małych ilościach (piktogramy na wstrzyknięcie) i wiąże się bardzo szybko i nieodwracalnie z cholinergicznymi zakończeniami nerwowymi.

Naturalna toksyna botulinowa typu A, to kompleks o dużej masie cząsteczkowej, zawierający oprócz samej toksyny (150 kD) inne nietoksyczne białka, takie jak hemaglutyniny i niehemaglutyniny. W przeciwieństwie do konwencjonalnych preparatów zawierających kompleks toksyny botulinowej typu A, produkt BOCOUTURE zawiera czystą neurotoksynę (150 kD) wolną od białek kompleksujących ma zatem niską zawartość obcego białka. Zawartość obcego białka jest brana pod uwagę jako jeden z drugorzędnych czynników niepowodzenia terapii.

Toksyna botulinowa typu A podlega wstecznemu transportowi aksonalnemu po wstrzyknięciu domięśniowym. Wsteczne transsynaptyczne przedostawanie się aktywnej toksyny botulinowej typu A do centralnego układu nerwowego po zastosowaniu odpowiednich dawek leczniczych nie zostało jednak zaobserwowane.

Związana z receptorem toksyna botulinowa typu A podlega endocytozie do zakończenia nerwowego, gdzie osiąga białko docelowe (SNAP 25) i ulega rozkładowi wewnątrzkomórkowemu. Wolno krążące we krwi cząsteczki toksyny botulinowej typu A, które nie związały się z receptorami presynaptycznych cholinergicznymi zakończeniami nerwowych, podlegają fagocytozie lub pinocytozie i zostają rozłożone jak inne niezwiązane białka krążące we krwi.

Dystrybucja substancji czynnej u pacjenta

Badania farmakokinetyki produktu BOCOUTURE u ludzi nie zostały przeprowadzone z wymienionych wyżej powodów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wskazują, że w oparciu o konwencjonalne badania farmakologii bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i jelit, preparat nie wiąże się z żadnym szczególnym niebezpieczeństwem dla ludzi.

Obserwacje z badań toksyczności układowej na zwierzętach po podaniu wielu dawek produktu BOCOUTURE były głównie związane z jego farmakodynamicznym działaniem, tzn. atonią, parezą oraz atrofią ostrzykniętych mięśni.

Nie obserwowano żadnych cech miejscowego braku tolerancji. Przeprowadzone badania toksyczności reprodukcyjnej produktu BOCOUTURE nie wykazały żadnych działań niepożądanych w zakresie płodności samców ani samic królików, ani bezpośredniego wpływu na rozwój zarodka i płodu lub na rozwój przed i po urodzeniu u szczurów i/lub królików. Natomiast w badaniach dotyczących embriotoksyczności, podawanie produktu BOCOUTURE, w różnych odstępach (codziennie lub rzadziej), w dawkach wykazujących zmniejszenie masy ciała ciężarnych samic, zwiększało liczbę poronień u królików oraz skutkowało nieznacznym obniżeniem masy ciała płodów u szczurów. Na podstawie tych badań nie można z pewnością stwierdzić wywołania działania teratogennego poprzez ciągłą ekspozycję układową na samice podczas (nieznanej) wrażliwej fazy organogenezy.

W związku z powyższym, w przypadku wysokich dawek klinicznych margines bezpieczeństwa w odniesieniu do terapii klinicznej był niski.

Nie przeprowadzono badań dotyczących genotoksyczności lub działania rakotwórczego dla produktu BOCOUTURE.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór po rekonstytucji:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed ponownym użyciem odpowiada użytkownik, a czas ten nie powinien być dłuższy niż 24-godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstytucja odbyła się w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (szkło typu 1) z korkiem (guma bromobutyłowa) i zabezpieczona wieczkiem (aluminiowym). Opakowanie może zawierać 1, 2, 3 lub 6 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie.

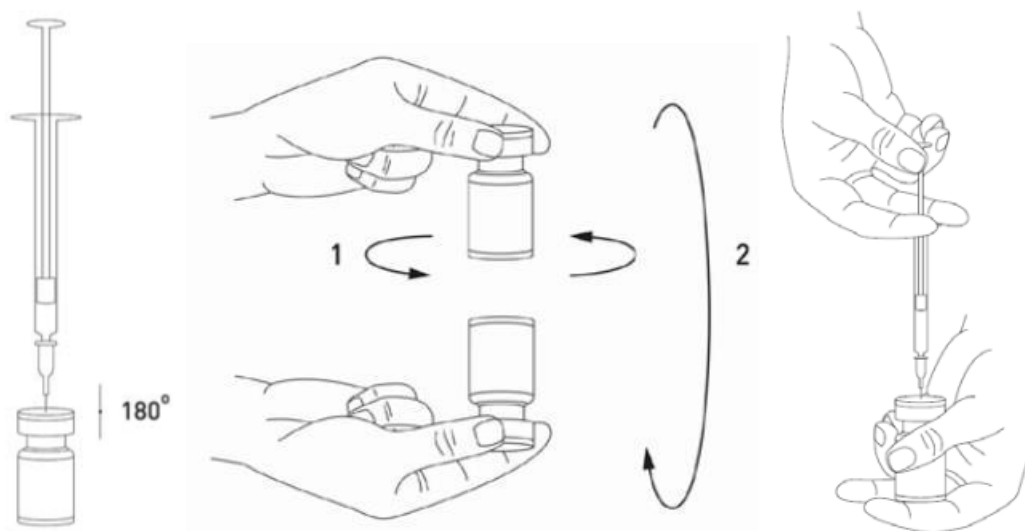
6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja

Przed podaniem produkt BOCOUTURE jest rozpuszczany w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.

Rekonstytucję i rozcieńczanie roztworu należy przeprowadzać zgodnie z zasadami dobrej praktyki, w szczególności w zakresie aseptyki.

Dobłą praktyką jest sporządzenie roztworu i przygotowanie strzykawki nad rękodziem papierowym powleczonym folią na wypadek rozlania produktu. Do strzykawki należy nabrać odpowiednią ilość rozpuszczalnika. Do przygotowania roztworu zaleca się użycie krótko ściętej igły 20-27 G. Należy przebić igłą gumowy korek pod kątem prostym, a następnie powoli wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki tak, aby nie dopuścić do wytworzenia się piany. Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli nie nastąpi wciągnięcie rozpuszczalnika do fiolki pod wpływem próżni. Wyjąć strzykawkę z fiolki i wymieszać BOCOUTURE z rozpuszczalnikiem, delikatnie potrząsając fiolką i obracając ją/ pstrykając w nią – nie należy wykonywać przy tym gwałtownych ruchów. W razie konieczności, igła wykorzystana do sporządzenia roztworu powinna pozostać w fiolce, a odpowiednią ilość roztworu należy pobrać przy pomocy nowej, jałowej strzykawki, przystosowanej do wstrzykiwania produktu.



Po rekonstytucji BOCOUTURE jest klarownym, bezbarwnym roztworem.

Nie stosować produktu BOCOUTURE, jeśli przygotowany roztwór jest mętny lub zawiera osad.

Możliwe rozcieńczenia dla BOCOUTURE, 50 i 100 jednostek podano w poniższej tabeli:

Otrzymana dawka (w jednostkach na 0,1 ml)	Dodany rozpuszczalnik (chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań)	
	Fiolka zawierająca 50 jednostek	Fiolka zawierająca 100 jednostek
5 jednostek	1 ml	2 ml
4 jednostki	1,25 ml	2,5 ml

Roztwór do wstrzykiwań przechowywany dłużej niż 24 godziny oraz niezutyty roztwór do wstrzykiwań powinny zostać wyrzucone.

Procedury bezpiecznego usuwania fiolek, strzykawek oraz zużytych materiałów

Jakiegokolwiek niezutyte fiołki lub pozostały roztwór i/lub strzykawki należy poddać sterylizacji w autoklawie. Alternatywą jest inaktywacja wszelkich pozostałości produktu BOCOUTURE poprzez dodanie jednego z następujących roztworów: 70% etanolu, 50 % izopropanolu, 0,1% SDS (detergent anionowy), rozcieńczonego wodorotlenku sodu (0,1 N NaOH) lub rozcieńczonego roztworu sodu podchlorynu (co najmniej 0,1% NaOCl).

Po inaktywacji, wykorzystane fiołki, strzykawki oraz materiały nie powinny być opróżniane lecz muszą zostać włożone do odpowiednich pojemników i wyrzucone zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zalecenia dotyczące procedur na wypadek nieprzewidzianych incydentów podczas podawania toksyny botulinowej typu A

- Jakiegokolwiek wyciek produktu musi zostać natychmiast usunięty: w przypadku proszku za pomocą chłonnego materiału, nasączonego jednym z ww. roztworów lub w przypadku produktu po rekonstrukcji za pomocą suchego materiału absorbującego.
- Zabrudzoną powierzchnię należy przemyć za pomocą chłonnego materiału, nasączonego jednym z ww. roztworów, a następnie osuszyć.
- Jeśli fiołka jest rozbita należy postępować według powyższych instrukcji. Ostrożnie zebrać kawałki rozbitego szkła oraz wytrzeć resztki produktu unikając skaleczeń.
- Jeśli nastąpi kontakt produktu ze skórą, należy przemyć to miejsce kontaktu dużą ilością wody.
- W razie dostania się produktu do oczu, należy dokładnie przemyć oczy w dużą ilość wody lub roztworem do przemywania oczu.
- Jeśli produkt dostanie się do rany, skaleczenia lub pęknięcia na skórze, należy dokładnie przemyć to miejsce dużą ilością wody, a następnie podjąć stosowne kroki medyczne w zależności od wstrzykniętej dawki.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczących przygotowywania i usuwania produktu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt/Main
Niemcy
Telefon: +49-69/15 03-1
Faks: +49-69/1503-200

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BOCOUTURE, 50 jednostek
Pozwolenie nr: 17777

BOCOUTURE, 100 jednostek
Pozwolenie nr: 23673

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

BOCOUTURE, 50 jednostek

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.01.2011.

Data przedłużenia pozwolenia: 21.04.2017

BOCOUTURE, 100 jednostek

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.01.2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2020-02-13