

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BOCOUTURE 50 jednotiek prášok na injekčný roztok
BOCOUTURE 100 jednotiek prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

BOCOUTURE 50 jednotiek

Jedna injekčná liekovka obsahuje 50 jednotiek botulotoxínu typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín*.

BOCOUTURE 100 jednotiek

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 jednotiek botulotoxínu typu A (150 kD), bez komplexotvorných bielkovín*.

* *Botulotoxín typu A, očistený od kultúr Clostridium botulinum (kmeň Hall)*

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu)
Biely prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BOCOUTURE je indikovaný na dočasné zlepšenie vzhľadu vrások v hornej časti tváre dospelým vo veku do 65 rokov, keď závažnosť týchto vrások má významný psychologický vplyv na pacienta:

- stredne veľké až veľké vertikálne vrásky medzi obočím pozorovateľné pri maximálnom zamračení (glabélárne vrásky) a/alebo
- stredne veľké až veľké laterálne periorbitálne vrásky pozorovateľné pri maximálnom úsmeve (vejárikovité vrásky) a/alebo
- stredne veľké až veľké horizontálne vrásky na čele pozorovateľné pri maximálnom zvráštení

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Vzhľadom na jednotkové rozdiely v hodnotení účinnosti nie sú jednotkové dávky pre BOCOUTURE zameniteľné s dávkami iných prípravkov obsahujúcich botulotoxín typu A.

Podrobné informácie týkajúce sa klinických štúdií s BOCOUTURE v porovnaní s konvenčným komplexom botulotoxínu typu A (900 kD), pozri časť 5.1.

Všeobecné

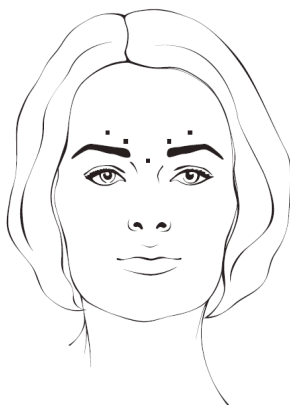
BOCOUTURE smú podávať iba lekári s príslušnou kvalifikáciou a požadovanými skúsenosťami s aplikáciou botulotoxínu typu A.

Dávkovanie

Vertikálne vrásky medzi obočím pozorovateľné pri maximálnom zamračení (glabélárne vrásky)

Po príprave BOCOUTURE sa dávka 4 jednotiek aplikuje injekčne do každého z 5 aplikačných miest: dve injekcie do každého svalu *corrugator* a jedna do svalu *procerus*, čo zodpovedá štandardnej dávke

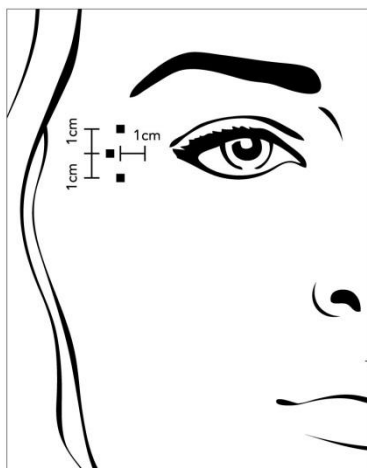
20 jednotiek. Lekár môže dávku zvýšiť až na 30 jednotiek, ak si to vyžadujú individuálne potreby pacientov, pričom medzi terapiami majú byť minimálne 3-mesačné intervaly.



Vertikálne vrásky medzi obočím pozorovateľné pri maximálnom zamračení (glabélarne vrásky) sa zvyčajne zlepšia v priebehu 2 až 3 dní s maximálnym účinkom pozorovaným na 30. deň. Účinok pretrváva až 4 mesiace po injekcii.

Laterálne periorbitálne vrásky pozorovateľné pri maximálnom úsmeve (vejárikovité vrásky)

Po príprave sa 4 jednotky BOCOUTURE aplikujú bilaterálne pomocou injekcie do každého z 3 aplikačných miest. Jedna injekcia sa aplikuje približne 1 cm laterálne od steny orbity. Ďalšie dve injekcie majú byť aplikované približne 1 cm nad a pod miesto aplikácie prvej injekcie.

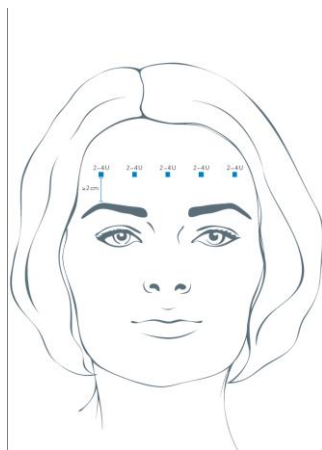


Celková odporúčaná štandardná dávka liečby je 12 jednotiek na stranu (celková dávka spolu: 24 jednotiek).

K zlepšeniu laterálnych periorbitálnych vrások pozorovateľných pri maximálnom úsmeve (vejárikovitých vrások) väčšinou dochádza v priebehu prvých 6 dní, s maximálnym účinkom pozorovaným na 30. deň. Účinok pretrváva až 4 mesiace po injekcii.

Horizontálne vrásky na čele pozorovateľné pri maximálnom zvrášení

Celkový odporúčaná rozsah dávok je 10 až 20 jednotiek podľa individuálnych potrieb pacientov, pričom medzi terapiami majú byť minimálne 3-mesačné intervaly. Po príprave BOCOUTURE sa celková dávka 10 až 20 jednotiek aplikuje do čelového svalu pomocou injekcie do piatich horizontálne zarovnaných aplikačných miest najmenej 2 cm nad orbitálnym oblúkom. Do jedného aplikačného miesta sa aplikujú 2 jednotky, 3 jednotky alebo 4 jednotky, podľa poradia.



K zlepšeniu horizontálnych vrások na čele pozorovateľných pri maximálnom zvrášení väčšinou dochádza v priebehu 7 dní, s maximálnym účinkom pozorovaným na 30. deň. Účinok pretrváva až 4 mesiace po injekcii.

Všetky indikácie

Ak sa v priebehu mesiaca po úvodnej injekcii neobjaví žiadny účinok liečby, je potrebné urobiť nasledujúce opatrenia:

- analýzu príčin chýbajúcej odpovede, napr. nedostatočná dávka, nesprávna technika podávania injekcie, možná tvorba protilátok neutralizujúcich neurotoxín
- úpravu dávky s ohľadom na analýzu posledného zlyhania liečby
- prehodnotenie vhodnosti liečby botulínovým neurotoxínom typu A
- ak sa počas úvodnej liečby neobjavia žiadne nežiaduce účinky, môže sa uskutočniť ďalšia liečebná kúra v súlade s dodržaním minimálneho intervalu 3 mesiace medzi úvodnou liečbou a opakovaním liečby.

Osobitné populácie

U pacientov vo veku nad 65 rokov existujú obmedzené klinické údaje zo štúdií fázy III s BOCOUTURE. Pokiaľ nebudú dostupné ďalšie údaje v tejto vekovej skupine, BOCOUTURE sa neodporúča používať u pacientov vo veku nad 65 rokov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť BOCOUTURE v liečbe vertikálnych vrások medzi obočím pozorovateľných pri maximálnom zamračení, laterálnych periorbitálnych vrások pozorovateľných pri maximálnom úsmeve a horizontálnych vrások na čele pozorovateľných pri maximálnom zvrášení sa neskúmala u detí a dospelých mladších ako 18 rokov. BOCOUTURE sa preto u pediatrickej populácie neodporúča.

Spôsob podávania

Všetky indikácie

Pripravený BOCOUTURE je určený na intramuskulárnu injekciu.

Po rekonštitúcii sa má BOCOUTURE použiť okamžite a môže sa použiť len na jednu liečbu pacienta.

Rekonštituovaný BOCOUTURE sa injekčne aplikuje pomocou tenkej sterilnej ihly (napr. ihly 30-33 G/0,20-0,30 mm priemer/13 mm dĺžka ihly). Na jedno aplikačné miesto sa odporúča injekčný objem približne 0,04 až 0,1 ml.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním a pokyny na likvidáciu injekčných liekoviek, pozri časť 6.6.

Interval medzi liečbami nemá byť kratší ako 3 mesiace. Ak je liečba neúspešná alebo sa účinok opakovanými injekčnými aplikáciami znižuje, majú sa použiť alternatívne metódy liečby.

Vertikálne vrásky medzi obočím pozorovateľné pri maximálnom zamračení (glabellarne vrásky)

Pred podaním injekcie a v priebehu podávania sa má pomocou palca alebo ukazováka pevne zatlačiť pod okraj očnej jamky, aby sa zabránilo difúzii roztoku v tejto oblasti. Počas aplikácie injekcie má ihla smerovať nahor a do stredu. Na zníženie rizika blefaroptózy sa treba vyhýbať aplikácii injekcií v blízkosti *levator palpebrae superioris* a do kraniálnej časti *orbicularis oculi*. Injekcie do svalu *corrugator* sa majú aplikovať do strednej časti svalu a do centrálnej časti bruška svalu minimálne 1 cm nad okraj kosti očnej jamky.

Laterálne periorbitálne vrásky pozorovateľné pri maximálnom úsmeve (vejárikovité vrásky)

Injekcia sa má aplikovať intramuskulárne do svalu *orbicularis oculi*, priamo pod dermis, aby sa zabránilo šíreniu BOCOUTURE. Aby sa zabránilo ptóze pery, je potrebné vyhnúť sa injekčnej aplikácii príliš blízko svalu *zygomaticus major*.

Horizontálne vrásky na čele pozorovateľné pri maximálnom zvráštení

Paralýze dolných svalových vlákien spôsobenej injekciou BOCOUTURE v blízkosti orbitálneho oblúka je potrebné sa vyhnúť, aby sa znížilo riziko ptózy obočia.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Generalizované poruchy svalovej činnosti (napr. myasténia gravis, Lambertov-Eatonov syndróm).
- Infekcia alebo zápal v plánovanom mieste injekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Pred podaním BOCOUTURE sa musí lekár oboznámiť s anatómiou pacienta a akýmkoľvek zmenami anatómie z dôvodu predchádzajúcich chirurgických zákrokov.

Je potrebná opatrnosť, aby sa zabránilo aplikácii BOCOUTURE do krvnej cievy.

Je potrebné vziať do úvahy, že horizontálne vrásky na čele nemusia byť iba dynamické, ale môžu byť tiež dôsledkom straty elasticity kože (napr. spojené so starnutím alebo fotopoškodením). V tomto prípade pacienti nemusia reagovať na liečbu prípravkami obsahujúcimi botulotoxín.

BOCOUTURE sa má používať opatrne:

- ak sú prítomné poruchy krvácania akékoľvek typu
- u pacientov podstupujúcich antikoagulačnú liečbu alebo u pacientov užívajúcich iné látky, ktoré môžu mať antikoagulačný účinok.

Účinok lokálneho a vzdialeného rozšírenia toxínu

V súvislosti s nesprávnym miestom podania injekcií botulínového neurotoxínu typu A sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, ktoré dočasne paralyzujú neďaleké svalové skupiny.

Boli hlásené nežiaduce účinky, ktoré by mohli súvisieť s rozšírením botulotoxínu typu A do miest vzdialených od miesta podania injekcie (pozri časť 4.8).

Pacienti liečení terapeutickými dávkami môžu zaznamenať nadmernú svalovú slabosť. Po podaní liekov obsahujúcich botulotoxín boli hlásené prípady iatrogénneho botulizmu.

Je potrebné poučiť pacientov alebo ich opatrovateľov, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia akékoľvek príznaky alebo prejavy súvisiace so šírením účinku botulotoxínu alebo keď sa vyskytnú ťažkosti s prehĺtaním, rečou alebo dýchaním (pozri časť 4.9).

Existujúce neuromuskulárne poruchy

Injekcia BOCOUTURE sa neodporúča u pacientov s aspiráciou alebo dysfágiou v anamnéze.

BOCOUTURE sa má používať opatrne:

- u pacientov trpiacich amyotrofickou laterálnou sklerózou
- u pacientov s inými ochoreniami, ktoré spôsobujú periférnu neuromuskulárnu dysfunkciu
- v prípade cieľových svalov, u ktorých sa prejavuje výrazná slabosť alebo atrofia

Reakcie z precitlivenosti

V súvislosti s liekmi obsahujúcimi botulínový neurotoxín typu A boli hlásené reakcie z precitlivenosti. Ak sa vyskytnú závažné (napr. anafylaktické reakcie) a/alebo okamžité reakcie z precitlivenosti, má sa začať primeraná lekárska liečba.

Tvorba protilátky

Príliš časté dávky môžu zvýšiť riziko tvorby protilátky, ktoré môže zapríčiniť zlyhanie liečby (pozri časť 4.2).

Potenciál pre tvorbu protilátky sa môže minimalizovať podaním injekcie s najnižšou účinnou dávkou v uvedených minimálnych intervaloch medzi injekciami.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Účinok botulínového neurotoxínu môžu teoreticky zosilniť aminoglykozidové antibiotiká alebo iné lieky, ktoré interferujú s neuromuskulárnym prenosom, napr. myorelaxanciá tubokurarínového typu.

Pri súbežnom používaní BOCOUTURE s aminoglykozidmi alebo spektinomycínom sa preto vyžaduje mimoriadna opatrnosť. Periférne myorelaxanciá sa majú používať opatrne, v prípade potreby sa má znížiť úvodná dávka relaxancia alebo použiť látka so strednodobým účinkom, ako je vekurónium alebo atrakúrium, namiesto látok s dlhšie trvajúcimi účinkami.

4-Aminochinolíny môžu znižovať účinok BOCOUTURE.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití botulínového neurotoxínu typu A u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. BOCOUTURE sa má preto používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch a ak je riziko odôvodnené potenciálnym prínosom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa botulínový neurotoxín typu A vylučuje do ľudského mlieka. BOCOUTURE sa preto nemá používať v období dojčenia.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o použití botulínového neurotoxínu typu A. Na králikoch neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

BOCOUTURE má mierny alebo stredne závažný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientom sa má odporučiť, že ak sa vyskytne asténia, svalová slabosť, závrat, poruchy videnia alebo poklesnuté očné viečka, majú sa vyhnúť vedeniu vozidiel alebo iným potenciálne nebezpečným činnostiam.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sa zvyčajne pozorujú v priebehu prvého týždňa po liečbe a majú dočasný charakter. Nežiaduce účinky môžu súvisieť s liečivom, injekčnou technikou alebo oboma.

Nežiaduce účinky nezávislé od indikácie

Nežiaduce účinky súvisiace s aplikáciou

S injekciou môžu súvisieť: lokalizovaná bolesť, zápal, parestézia, hypestézia, citlivosť, opuch, edém, erytém, svrbenie, lokalizovaná infekcia, hematóm, krvácanie a/alebo modriny.

Bolesť súvisiaca s ihlou a/alebo úzkosť môžu viesť k vazovagálnym odpovediam, vrátane prechodnej symptomatickej hypotenzie, nauzey, tinitu a synkopy.

Nežiaduce účinky skupiny liečiva botulotoxínu typu A

Jedným očakávaným farmakologickým účinkom botulotoxínu typu A je lokalizovaná svalová slabosť. Blefaroptóza, ktorá môže byť spôsobená injekčnou technikou, súvisí s farmakologickým účinkom BOCOUTURE.

Rozšírenie toxínu

Pri liečbe botulotoxínmi v rámci iných indikácií boli veľmi zriedkavo hlásené nežiaduce účinky súvisiace s rozšírením toxínu ďalej od miesta podania, ktoré boli zhodné s účinkami botulotoxínu typu A (nadmerná svalová slabosť, dysfágia a aspiračná pneumónia v niektorých prípadoch s fatálnym následkom) (pozri časť 4.4). Nežiaduce účinky, ako sú tieto, sa pri používaní BOCOUTURE nedajú úplne vylúčiť.

Reakcie z precitlivosti

Závažné a/alebo okamžité reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie, sérovej choroby, urtikárie, edému mäkkých tkanív a dyspnoe boli hlásené zriedkavo. Niektoré z týchto reakcií boli hlásené po použití konvenčného komplexu botulotoxínu typu A buď samostatne alebo v kombinácii s inými látkami, o ktorých je známe, že spôsobujú podobné reakcie.

Nežiaduce účinky z klinických skúseností

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s BOCOUTURE. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Vertikálne vrásky medzi obočím pozorovateľné pri maximálnom zamračení (glabellarne vrásky)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Bronchitída, nazofaryngitída, ochorenie podobné chrípke	Menej časté
Psychické poruchy	Insomnia	Menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
Poruchy oka	Edém očného viečka, ptóza očného viečka, rozmazané videnie	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus, kožný nodulus, ptóza obočia	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Prejavy Mefista (laterálne zdvihnutie obočia)	Časté
	Záškľby svalov, svalové spazmy, asymetria tváre (asymetria obočia)	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Hematóm v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, (miestna) citlivosť, únava, diskomfort (pocit ťažkého viečka/obočia)	Menej časté
Poruchy ciev	Hematóm	Menej časté

Laterálne periorbitálne vrásky pozorovateľné pri maximálnom úsmeve (vejárikovité vrásky)

Triada orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Poruchy oka	Edém očného viečka, suché oko	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Hematóm v mieste podania injekcie	Časté

Vrásky v hornej časti tváre

Triada orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
	Hypestézia	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Hematóm v mieste podania injekcie	Časté
	Diskomfort (pocit ťažkého čela)	Menej časté
Poruchy oka	Opuch očného viečka, ptóza očného viečka, suché oko	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ptóza obočia	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Asymetria tváre, prejavy Mefista (laterálne zdvihnutie obočia)	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Menej časté

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené s neznámou frekvenciou pri používaní BOCOUTURE od uvedenia lieku na trh nezávisle od indikácie:

Triada orgánových systémov	Nežiaduci účinok
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti, ako sú opuch, edém (tiež vzdialené od miesta vpichu), erytém, pruritus, vyrážka (lokálna a generalizovaná) a dýchavičnosť
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalová atrofia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Ochorenie podobné chrípke

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania

Zvýšené dávky botulínového neurotoxínu typu A môžu spôsobiť výraznú neuromuskulárnu paralýzu vzdialenú od miesta injekcie s rôznorodosťou symptómov. Medzi symptómy môže patriť celková slabosť, ptóza, diplopia, problémy s dýchaním, problémy s rečou, paralýza dýchacieho svalstva alebo problémy s prehltnutím, ktoré môžu spôsobiť aspiračnú pneumóniu.

Opatrenia v prípadoch predávkovania

V prípade predávkovania alebo šírenia toxínu sa má pacient medicínsky sledovať pre príznaky nadmernej svalovej slabosti alebo svalovej paralýzy. Môže byť potrebná symptomatická liečba. V prípade výskytu paralýzy dýchacieho svalstva môže byť nevyhnutná respiračná podpora.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, iné periférne pôsobiace myorelaxanciá, ATC kód: M03AX01

Botulínový neurotoxín typu A blokuje cholinergný prenos v neuromuskulárnom spojení inhibíciou uvoľňovania acetylcholínu. Nervové zakončenia neuromuskulárnych spojení potom nereagujú na nervové impulzy a zabraňuje sa vylučovaniu neurotransmitera z motorickej platničky (chemická denervácia). Prenos impulzov sa obnoví vytvorením nových nervových zakončení a obnovením prepajenia s motorickými platničkami.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku, ktorý sa uplatňuje pri pôsobení botulínového neurotoxínu typu A na cholinergné nervové zakončenia, je možné popísať štvorstupňovým sekvenčným postupom, ktorý obsahuje nasledujúce kroky:

- Väzba: Ťažký reťazec botulínového neurotoxínu typu A sa viaže s mimoriadne vysokou selektivitou a afinitou na receptory, ktoré sa nachádzajú len na cholinergných zakončeniach.
- Internalizácia: Konstriktoria membrány nervového zakončenia a absorpcia toxínu do nervového zakončenia (endocytóza).
- Translokácia: Terminálny aminosegment ťažkého reťazca neurotoxínu vytvorí v membráne vezikuly pór, disulfidová väzba sa štiepi a ľahký reťazec neurotoxínu prechádza cez pór do cytosólu.
- Účinok: Po uvoľnení ľahkého reťazca veľmi špecificky štiepi cieľový proteín (SNAP 25), ktorý je nevyhnutný na uvoľňovanie acetylcholínu.

Úplné obnovenie funkcie nervového zakončenia/transmisie impulzov po intramuskulárnej injekcii nastáva zvyčajne v priebehu 3 – 4 mesiacov, kedy sa vyvinú nervové zakončenia a opäť sa spoja so zakončením motorického nervu.

Výsledky klinických štúdií

Vertikálne vrásky medzi obočím pozorovateľné pri maximálnom zamračení (glabélarne vrásky)

V štúdiách s BOCOUTURE v indikácii glabélarných vrások sa zúčastnilo celkovo 994 osôb so stredne veľkými až veľkými glabélárnymi vráskami pri maximálnom zamračení. Z toho 169 osôb (vo veku ≥ 18 rokov) bolo liečených BOCOUTURE v hlavnej perióde fázy III pivotného dvojito zaslepeného placebo kontrolovaného skúšania a 236 osôb bolo liečených v nezaslepenom rozšírení (OLEX, *Open-label Extension*) tejto štúdie. Úspešnosť liečby bola definovaná ako „žiadne“ alebo „mierne“ zhodnotenie podľa 4-bodovej škály tvárových vrások (Facial Wrinkle Scale), hodnotená skúšajúcim v 4. týždni pri maximálnom zamračení. Táto štúdia preukázala štatisticky významnú a klinicky významnú účinnosť BOCOUTURE 20 jednotiek v porovnaní s placebo. Celková miera úspešnosti bola 51,5 % v skupine BOCOUTURE oproti 0 % v skupine s placebo. U žiadneho pacienta liečeného BOCOUTURE v pivotnej štúdií nebolo pozorované zhoršenie. Túto skutočnosť potvrdil vyšší počet osôb, ktoré reagovali na podanie, v 30. dni podľa škály tvárových vrások (*Facial Wrinkle Scale*) pri maximálnom zamračení, a to posúdením skúšajúceho aj pacienta, pričom sa preukázal významne vyšší podiel osôb, ktoré reagovali na podanie, medzi pacientmi, ktorým sa podal BOCOUTURE 20 jednotiek v porovnaní s placebo.

Analýza podskupín preukázala, že účinnosť u pacientov starších ako 50 rokov je nižšia v porovnaní s mladšími pacientmi. Z nich 113 osôb bolo vo veku 50 rokov alebo mladších a 56 osôb bolo starších ako 50 rokov. Účinnosť u mužov je nižšia ako u žien. Z celkového počtu osôb bolo 33 mužov a 136 žien.

V dvoch porovnávacích, prospektívnych, multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách (n=631) s použitím jednorazových dávok (20 a 24 jednotiek, v uvedenom poradí) bola preukázaná terapeutická ekvivalencia BOCOUTURE v porovnaní s referenčným liekom

Vistabel/Botox, obsahujúcim komplex botulotoxínu typu A (onabotulinumtoxinA, 900 kD). Výsledky štúdie preukázali, že BOCOUTURE a jeho referenčný liek majú u pacientov s miernymi až závažnými glabellárnymi vráskami podobný profil účinnosti a bezpečnosti, keď sa používa konverzný pomer dávkovania 1:1 (pozri časť 4.2).

V štúdií fázy III po dobu liečby až dva roky, až s 8 po sebe nasledujúcimi injekčnými cyklami (MRZ 60201-0609, n=796), sa preukázala dlhodobá bezpečnosť opakovaných dávok (20 jednotiek) v liečbe glabellárných vrások [Rzany et al., 2013].

Laterálne periorbitálne vrásky pozorovateľné pri maximálnom úsmeve (vejárikovité vrásky)

V štúdií fázy III bolo liečených 111 osôb so stredne závažnými až závažnými laterálnymi periorbitálnymi vráskami (vejárikovitými vráskami) pri maximálnom úsmeve počas jedného cyklu 12 jednotkami BOCOUTURE alebo placebo na stranu (pravú/ľavú oblasť okolo oka) porovnaním 3-bodovej a 4-bodovej injekčnej schémy. Úspešnosť liečby bola definovaná ako zlepšenie minimálne o 1 bod na 4-bodovej stupnici, hodnotená nezávislým hodnotiteľom v 4. týždni pomocou štandardizovaných digitálnych fotografií oboch očných okolí urobených pri maximálnom úsmeve v porovnaní s pôvodným stavom. 3-bodová, aj 4-bodová injekčná schéma preukázali zlepšenie oproti placebo. Miera úspešnosti pri 3-bodovej injekčnej schéme bola 69,9 % v skupine BOCOUTURE oproti 21,4 % v skupine s placebo a pri 4-bodovej injekčnej schéme 68,7 % oproti 14,3 %. U žiadneho pacienta liečeného BOCOUTURE nebolo pozorované zhoršenie. Bolo to potvrdené vyšším počtom respondentov na 30. deň na 4-bodovej stupnici pri maximálnom úsmeve ako hodnotiteľom, tak hodnoteniami pacientov poukazujúcimi na významne vyšší podiel respondentov medzi pacientmi, ktorí dostávali 12 jednotiek BOCOUTURE na oblasť okolo oka v porovnaní s placebo.

Vrásky v hornej časti tváre

Účinnosť a bezpečnosť 54 až 64 jednotiek BOCOUTURE v kombinovanej liečbe vrások v hornej časti tváre (glabellárných vrások, laterálnych periorbitálnych vrások a horizontálnych vrások na čele) sa skúmali vo fáze III placebo kontrolovanou štúdiou, do ktorej bolo zaradených 156 osôb. Respondenti boli definovaní ako pacienti so skóre „žiadne“ alebo „mierne“ pri maximálnom zvrátení, hodnotenom skúšajúcim podľa 5-bodovej škály pre estetiku spoločnosti Merz. Analýza preukázala štatisticky významné rozdiely v liečbe a vysokú mieru odpovede pri BOCOUTURE v liečbe samotných glabellárných vrások, laterálnych periorbitálnych vrások a horizontálnych vrások na čele ako aj pre všetky kombinované oblasti:

Celkovo 82,9 % osôb liečených BOCOUTURE reagovalo na liečbu glabellárných vrások, zatiaľ čo žiadna osoba dostávajúca placebo nereagovala na liečbu. Pri laterálnych periorbitálnych vráskach sa odpoveď pozorovala celkovo u 63,8 % osôb liečených BOCOUTURE v porovnaní s 2,0 % osôb dostávajúcich placebo. Celkovo 71,4 % osôb liečených BOCOUTURE reagovalo na liečbu horizontálnych vrások na čele, zatiaľ čo iba jedna osoba dostávajúca placebo (2,0 %) reagovala na liečbu. Pri všetkých troch kombinovaných oblastiach sa hlásila odpoveď na liečbu u väčšiny osôb v skupine s BOCOUTURE (54,3 %) a u žiadnej z osôb v skupine s placebo (0,0 %).

Dlhodobá bezpečnosť a znášanlivosť 54 až 64 jednotiek BOCOUTURE sa preukázala v prospektívnej a nezaslepanej štúdií fázy III s použitím opakovaných dávok po dobu liečby viac ako 1 rok so 4 po sebe nasledujúcimi injekčnými cyklami na celkovo 125 liečených osobách so stredne závažnými až závažnými vráskami v hornej časti tváre.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Bocouture vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe vrások vyvolaných svalmi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti liečiva

Klasické štúdie kinetiky a distribúcie sa v prípade botulínového neurotoxínu typu A nedajú uskutočniť, pretože liečivo sa aplikuje vo veľmi malých množstvách (pikogramy v jednej injekcii) a viaže sa rýchlo a ireverzibilne na cholinergné nervové zakončenia.

Natívny botulotoxín typu A je komplex s vysokou molekulárnou hmotnosťou, ktorý okrem neurotoxínu (150 kD) obsahuje ďalšie netoxické bielkoviny, ako sú hemaglutiníny a bielkoviny nehmaglutinínového typu. BOCOUTURE obsahuje, na rozdiel od konvenčných prípravkov obsahujúcich komplex botulotoxínu typu A, čistý neurotoxín (150 kD), pretože neobsahuje komplexotvorné bielkoviny, a preto má nízky obsah cudzej bielkoviny. Obsah podanej cudzej bielkoviny sa považuje za jeden z faktorov sekundárneho zlyhania liečby.

Ukázalo sa, že botulínový neurotoxín typu A po intramuskulárnej injekcii podlieha retrográdnemu axonálnemu prenosu. Retrográdný transsynaptický prenos aktívneho botulínového neurotoxínu typu A do centrálného nervového systému sa však pri relevantných terapeutických dávkach nezistil.

Botulínový neurotoxín typu A viazaný na receptor sa pred dosiahnutím svojho cieľa (SNAP 25) prenesie endocytózou do nervového zakončenia a potom v bunke podlieha degradácii. Voľne cirkulujúce molekuly botulínového neurotoxínu typu A, ktoré sa neneviazali na receptory presynaptických cholinergných nervových zakončení, sa vychytávajú fagocytózou alebo pinocytózou a degradujú ako všetky iné voľne cirkulujúce bielkoviny.

Distribúcia liečiva u pacientov

Farmakokinetické štúdie s BOCOUTURE u ľudí sa neuskutočnili z dôvodov uvedených vyššie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií kardiovaskulárnej a intestinálnej bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Údaje získané v štúdiách systémovej toxicity po opakovanom podaní BOCOUTURE u zvierat sa týkali predovšetkým jeho farmakodynamického účinku, t.j. atónie, parézy a atrofie injektovaného svalu.

Nezistil sa žiaden dôkaz lokálnej neznášanlivosti. Štúdie reprodukčnej toxicity BOCOUTURE nepreukázali nežiaduce účinky na plodnosť samcov alebo samíc králikov ani priame účinky na embryofetálny alebo prenatalný a postnatalný vývoj u potkanov a/alebo králikov. V štúdiách embryotoxicity podávanie BOCOUTURE v rôznych intervaloch (denných alebo menej častých) v dávkach vykazujúcich zníženie telesnej hmotnosti matky však zvyšovalo počet potratov u králikov a mierne znižovalo telesnú hmotnosť plodu u potkanov. Nepretržitá systémová expozícia samíc počas (neznámej) citlivej fázy organogenézy, ako podmienka pre vyvolanie teratogénnych účinkov, nemusí byť nevyhnutná v týchto štúdiách. V súlade s tým bolo bezpečnostné rozpätie vzhľadom na klinickú liečbu všeobecne nízke z hľadiska vysokých klinických dávok.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie genotoxicity alebo karcinogenity s BOCOUTURE.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľudský albumín
sacharóza

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Pripravený roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije okamžite, sú čas použiteľnosti a podmienky uchovávania zodpovednosťou používateľa a nemali by za normálnych okolností presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka (zo skla typu 1) so zátkou (brómbutylová guma) a poistným tesnením (hliník).

Veľkosti balenia 1, 2, 3 alebo 6 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

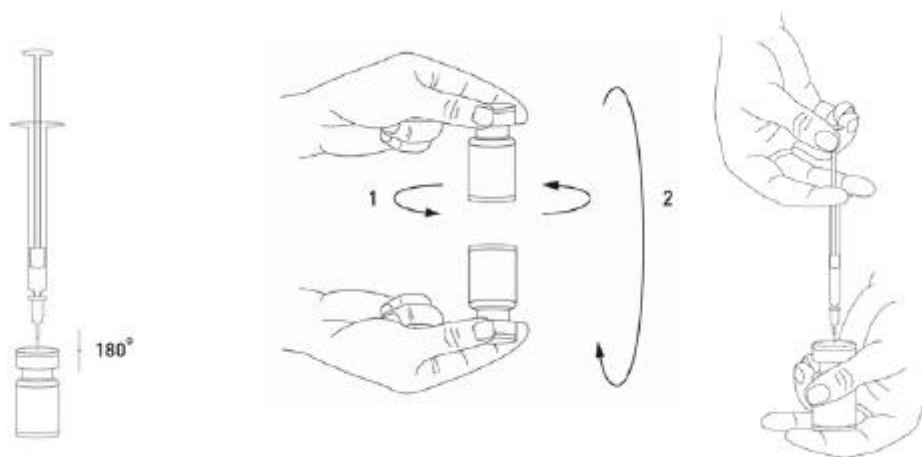
6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia

Pred použitím sa BOCOUTURE pripraví pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Príprava a riedenie sa majú uskutočniť podľa zásad správnej klinickej praxe, predovšetkým s ohľadom na asepsu.

Je vhodné používať pri rekonštitúcii lieku a príprave injekčnej striekačky papierové utierky s povrchom z plastickej hmoty na zachytenie rozliatej kvapaliny. Príslušné množstvo roztoku chloridu sodného sa natiahne do injekčnej striekačky. Na rekonštitúciu sa odporúča krátka ihla s úkosom a veľkosťou 20-27 G. Po vertikálnom prepichnutí gumovej zátky ihlou sa rozpúšťadlo jemne vstrekuje do injekčnej liekovky za účelom, aby sa zabránilo tvorbe peny. Ak sa rozpúšťadlo nevtiahne do injekčnej liekovky pod tlakom, injekčná liekovka sa musí zlikvidovať. Vyberte injekčnú striekačku z injekčnej liekovky a zmiešajte BOCOUTURE s rozpúšťadlom dôkladným vírením a obracанím injekčnej liekovky – netraste ňou silno. V prípade potreby má ihla použitá na rekonštitúciu zostať v injekčnej liekovke a požadované množstvo roztoku sa má natiahnuť pomocou novej sterilnej injekčnej striekačky vhodnej na injekciu.



Prípravený BOCOUTURE je číry, bezfarebný roztok.

BOCOUTURE sa nesmie používať, ak je prípravený roztok zakalený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice.

V nasledujúcej tabuľke sú popísané možné pomery rekonštitúcie BOCOUTURE 50 a 100 jednotiek:

Výsledná dávka (v jednotkách na 0,1 ml)	Prídavok rozpúšťadla (roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekciu)	
	Injekčná liekovka s 50 jednotkami	Injekčná liekovka so 100 jednotkami
5 jednotiek	1 ml	2 ml
4 jednotky	1,25 ml	2,5 ml

Akýkoľvek injekčný roztok, ktorý sa uchovával dlhšie ako 24 hodín, rovnako ako akýkoľvek nepoužitý injekčný roztok sa má zlikvidovať.

Postup, ktorý treba dodržiavať kvôli bezpečnej likvidácii injekčných liekoviek, injekčných striekačiek a použitých materiálov

Všetky nepoužitú injekčné liekovky alebo zvyšný roztok v injekčnej liekovke a/alebo injekčné striekačky sa majú sterilizovať v autokláve. Eventuálne sa zvyšky BOCOUTURE môžu inaktivovať pridaním jedného z nasledujúcich roztokov: 70 % etanol, 50 % izopropanol, 0,1 % SDS (aniónový detergent), zriedený roztok hydroxidu sodného (0,1 mol/l NaOH) alebo zriedený roztok chlórnanu sodného (najmenej 0,1 % NaClO).

Po inaktivácii použitých injekčných liekoviek, injekčných striekačiek a materiálov sa tieto nemajú vyprázdňovať a musia sa odhodiť do vhodných nádob a zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Odporúčania v prípade výskytu akejkoľvek udalosti počas zaobchádzania s botulotoxínom typu A

- Akýkoľvek rozliaty liek sa musí utrieť; buď pomocou savého materiálu impregnovaného ktorýmkoľvek z vyššie uvedených roztokov v prípade prášku alebo pomocou suchého, savého materiálu v prípade pripraveného lieku.
- Kontaminované povrchy sa majú očistiť pomocou savého materiálu impregnovaného ktorýmkoľvek z vyššie uvedených roztokov a potom vysušiť.
- V prípade rozbitej injekčnej liekovky postupujte podľa vyššie uvedených pokynov – starostlivo pozbierajte kúsky rozbitého skla a utrite rozliaty liek, pričom treba zabrániť porezaniu kože.
- Pri kontakte lieku s kožou, opláchnite postihnutú oblasť dôkladne veľkým množstvom vody.
- Ak sa liek dostane do očí, dôkladne ich vypláchnite veľkým množstvom vody alebo oftalmologickým roztokom na očný kúpeľ.

- Pri kontakte lieku s poranenou, porezanou alebo poškodenou kožou, dôkladne ju opláchnite veľkým množstvom vody a urobte vhodné lekárske opatrenia podľa aplikovanej dávky.

Tieto pokyny na používanie, zaobchádzanie a likvidáciu sa majú striktne dodržiavať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt nad Mohanom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

50 jednotiek: 63/0639/10-S
100 jednotiek: 63/0413/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

BOCOUTURE 50 jednotiek prášok na injekčný roztok

Dátum prvej registrácie: 17. septembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 1. júla 2016

BOCOUTURE 100 jednotiek prášok na injekčný roztok

Dátum prvej registrácie: 9. septembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025