

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BOCOUTURE, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Po rekonstytucji w 1,25 ml rozpuszczalnika, 1 ml roztworu zawiera 40 jednostek toksyny botulinowej typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu 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 okołoczodołowych, 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.

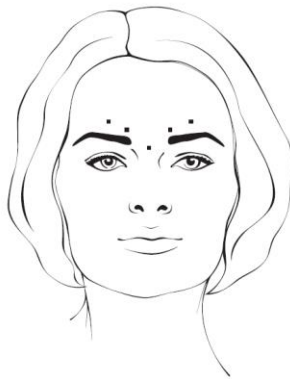
Szczegółowe informacje dotyczące badań klinicznych BOCOUTURE w porównaniu z konwencjonalnym kompleksem toksyny botulinowej typu A (900 kD), patrz punkt 5.1.

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

Dawkowanie

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

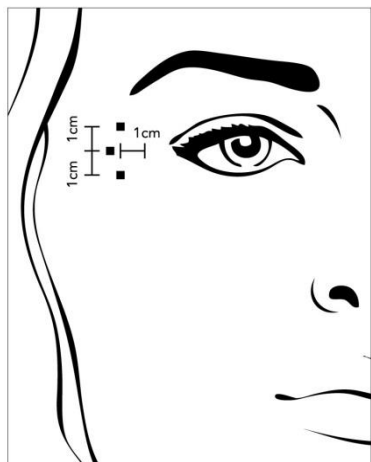
Po rekonstytucji produktu BOCOUTURE, zalecaną objętość 0,1 ml (4 jednostki) wstrzykuje się w każde z 5 miejsc wstrzyknięć: dwa wstrzyknięcia w każdy mięsień marszczący brwi i jedno wstrzyknięcie w mięsień podłużny nosa, co odpowiada standardowej dawce 20 jednostek. W razie potrzeby, dawka może być zwiększona 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 gładzizny 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, zalecaną objętość 0,1 ml (4 jednostki) wstrzykuje się dwustronnie w każde z 3 miejsc wstrzyknięć: jedno wstrzyknięcie 0,1 ml około 1 cm od brzegu oczodołu. Pozostałe dwa wstrzyknięcia po 0,1 ml każde, należy wykonać około 1 cm powyżej i poniżej miejsca pierwszego wstrzyknięcia.



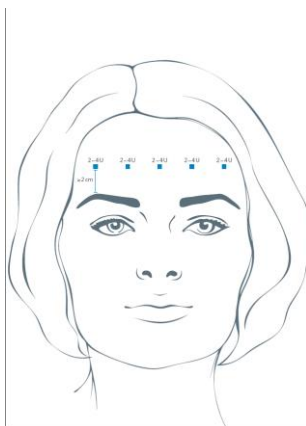
Całkowita zalecana dawka dla jednej sesji leczenia wynosi 12 jednostek na każdą ze stron (łącznie dawka: 24 jednostki).

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 14 dniach. Działanie produktu utrzymuje się do 3 miesięcy po jego podaniu.

Brak jest obecnie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania więcej niż dwóch sesji wstrzykiwań w leczeniu zmarszczek w okolicy bocznych kątów oczu widocznych przy pełnym uśmiechu, wykonywanych w odstępie 4 miesięcy.

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 łączna objętość od 0,25 ml (10 jednostek) do 0,5 ml (20 jednostek) w pięciu poziomo ustawionych względem siebie miejscach, w odległości co najmniej 2 cm od brzegu oczodołu. W każdy punkt wstrzykniętych zostaje odpowiednio 0,05 ml (2 jednostki), 0,075 ml (3 jednostki) lub 0,1 ml (4 jednostki) roztworu.



Wyglądzenie 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.

Dostępne obecnie badania na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w obszarze poziomych zmarszczek czołowych widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu czoła ograniczają swój zakres do dwóch cykli wstrzyknięć w odstępie od 4 do 5 miesięcy.

Wszystkie wskazania

W przypadku braku efektu terapeutycznego w ciągu jednego miesiąca od pierwszego wstrzyknięcia, należy podjąć następujące działania:

- przeanalizować przyczyny braku odpowiedzi, na przykład: wstrzyknięcia w niewłaściwe mięśnie, zastosowania złej metody wstrzykiwania, niewystarczające dawkowanie, powstawanie przeciwciał neutralizujących neurotoksynę;
- dostosować dawkę w powiązaniu z analizą dotyczącą niepowodzenia ostatniej terapii;
- ponownie rozważyć zastosowanie w terapii toksyny botulinowej typu A;
- jeżeli nie wystąpiły działania niepożądane w trakcie leczenia początkowego można przeprowadzić dodatkowe zabiegi, zgodnie z zasadą zachowania minimalnego odstępu 3 miesięcy między początkowym a powtórzonym wyglądzaniem.

Populacje szczególne

Istnieją jedynie ograniczone dane kliniczne z badań 3 fazy produktu BOCOUTURE u chorych powyżej 65. roku życia. Do czasu przeprowadzenia dodatkowych badań 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 osób poniżej 18. roku życia. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu BOCOUTURE u osób poniżej 18. roku życia.

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. 30G).

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

Produkt BOCOUTURE można stosować wyłącznie jednorazowo dla jednego pacjenta w trakcie jednego etapu kuracji. Należy zachować szczególną ostrożność podczas przygotowywania i podawania produktu oraz inaktywacji i usuwania niewykorzystanego roztworu (patrz punkt 6.6).

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 szczególną ostrożność, aby nie wstrzyknąć produktu BOCOUTURE w naczynie krwionośne.

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 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 zaburzeniami połykania i zachłyśnięciem 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. 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 w zakresie interakcji produktu z innymi produktami leczniczymi.

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.

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 (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

Częstość występowania

Poniżej podano informacje o częstości występowania działań niepożądanych dla poszczególnych wskazaniach na podstawie doświadczenia klinicznego. 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 gładziwy czoła)

Po zastosowaniu produktu leczniczego BOCOUTURE zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła i błon śluzowych nosa, choroba grypopodobna

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Niezbyt często: niedowład mięśni twarzy (opadanie brwi)

Zaburzenia oka

Niezbyt często: obrzęk powiek, opadanie powiek, niewyraźne widzenie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: świąd, guzki skórne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej

Często: zaburzenia mięśniowe (podniesienie brwi)

Niezbyt często: drganie mięśni, skurcze mięśni, uczucie ciężkości

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, tkliwość uciskowa, zmęczenie

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

Po zastosowaniu produktu leczniczego BOCOUTURE zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia oka

Często: obrzęk powiek, suchość oka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: krwiak w miejscu wstrzyknięcia

Zmarszczki górnej części twarzy

Po zastosowaniu produktu leczniczego BOCOUTURE zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: bóle głowy

Często: hipestezja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia

Zaburzenia oka

Często: opadanie powiek, suchość oka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: asymetria twarzy, odczucie ciężkości

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek

Od czasu wprowadzenia produktu do obrotu odnotowano objawy grypopodobne i reakcje nadwrażliwości, takie jak opuchlizna, obrzęk (również poza miejscem wstrzyknięcia), rumień, świąd, wysypka (lokalna i uogólniona) i duszność.

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 acetylocholino. 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 acetylocholino.

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 gładzizny 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.

Badanie porównawcze III fazy po podaniu jednokrotnym u pacjentów ze zmarszczkami gładzizny czoła (MRZ 60201/GL/3002, n=381) wykazało równoważną skuteczność produktu BOCOUTURE w porównaniu z produktem porównawczym zawierającym konwencjonalny kompleks toksyny botulinowej typu A - onabotulinotoksynę A (900 kD). 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 ze zmarszczkami gładzizny czoła może zostać zastosowany współczynnik konwersji dawki wynoszący 1:1 (patrz punkt 4.2) [Sattler i in., 2010].

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 wstrzyknień (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 widocznymi 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 „łagodne 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%).

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, 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.

Jak wiele innych białek, toksyna botulinowa typu A podlega wstecznemu transportowi aksonalnemu po wstrzyknięciu domięśniowym. Wsteczne transsynaptyczne przedostawanie się aktywnej toksyny botulinowej typu A do centralnego układu nerwowego 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, 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 ostrykniętych 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 odstępach dziennych, tygodniowych i dwutygodniowych, 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.

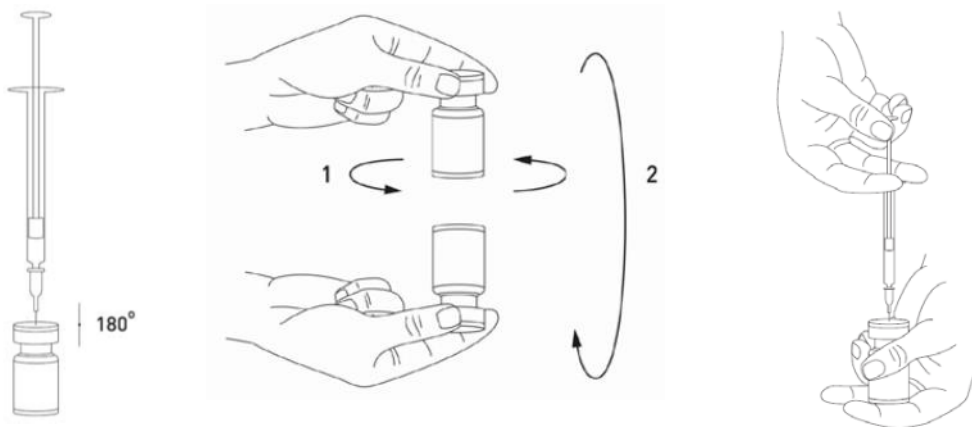
Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie.

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

50 jednostek produktu BOCOUTURE sporządza się przed podaniem w 1,25 ml niezawierającego konserwantów, 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Odpowiada to stężeniu 40 jednostek/ml. 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 ręcznikiem papierowym powleczoneym folią na wypadek rozlania produktu. Do strzykawki należy nabrać odpowiednią ilość rozpuszczalnika. Należy przebić igłą gumowy korek pod kątem prostym, a następnie powoli wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki tak, aby nie dopuścić do wytworzenia się piany. Do przygotowania roztworu zaleca się użycie krótko ściętej igły 20-27 G. 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 – 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 bez osadu.

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

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

Procedury bezpiecznego usuwania fiolek, strzykawek oraz zużytych materiałów

Jakiegolwiek nieużyte fiolki, resztki sporządzonego roztworu 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 fiolki, 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

- Jakikolwiek wyciek produktu musi zostać natychmiast usunięty: w przypadku proszku za pomocą chłonnego materiału, nasączonego jednym z ww. roztworów lub w przypadku produktu po rekonstytucji za pomocą suchego materiału absorbującego.
- Zabrudzoną powierzchnię należy przemyć za pomocą chłonnego materiału, nasączonego jednym z ww. roztworów, a następnie osuszyć.
- Jeśli fiolka 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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17777

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.01.2011.
Data przedłużenia pozwolenia:

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

03/2016

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BOCOUTURE, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A (150 kD), wolna od białek kompleksujących.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera 50 jednostek toksyny botulinowej typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących.
1 ml roztworu, po rekonstytucji w 1,25 ml rozpuszczalnika, zawiera 40 jednostek toksyny botulinowej typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Albumina ludzka, sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka	kod EAN	5909990830794
2 fiolki	kod EAN	5909990830800
3 fiolki	kod EAN	5909990830831
6 fiolek	kod EAN	5909990830848

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

Okres trwałości po rekonstytucji: patrz ulotka dla pacjenta.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Informacje odnośnie usuwania fiolek, strzykawek oraz zużytych materiałów: patrz ulotka dla pacjenta.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60048 Frankfurt/Main
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17777

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp – Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Dodatkowe informacje na próbce nie do sprzedaży:

Próbka bezpłatna – nie do sprzedaży.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

BOCOUTURE, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu A (150 kD), wolna od białek kompleksujących

Podanie domięśniowe.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 jednostek

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

BOCOUTURE, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Toksyna botulinowa typu A (150 kD), wolna od białek kompleksujących.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek BOCOUTURE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BOCOUTURE
3. Jak stosować lek BOCOUTURE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BOCOUTURE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek BOCOUTURE i w jakim celu się go stosuje

BOCOUTURE jest lekiem zwiotczającym mięśnie.

Działa przez blokowanie bodźców nerwowych we wszystkich mięśniach, w które zostanie wstrzyknięty. To zapobiega kurczeniu się mięśni, prowadząc do czasowego i odwracalnego rozkurczu mięśni.

Lek BOCOUTURE jest stosowany do uzyskania przejściowej poprawy wyglądu zmarszczek w górnej części twarzy u dorosłych poniżej 65. roku życia, kiedy głębokość zmarszczek ma istotne znaczenie psychologiczne dla pacjenta:

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BOCOUTURE

Kiedy nie stosować leku BOCOUTURE

- jeśli pacjent ma uczulenie na toksynę botulinową typu A lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności mięśniowej (np. myasthenia gravis, zespół Lamberta-Eatona)
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie lub stan zapalny w planowanym miejscu wstrzyknięcia

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Działania niepożądane mogą być wynikiem wstrzyknięcia neurotoksyny botulinowej typu A w niewłaściwym miejscu, skutkującym tymczasowym paraliżem pobliskich grup mięśni. Bardzo rzadko zgłaszano działania niepożądane występujące w związku z zasięgiem rozprzestrzeniania się toksyny z miejsca podania (np. nadmierne osłabienie mięśni, osłabienie, zaburzenia połykania lub przypadkowe zakrztuszenie pożywieniem lub napojami). Pacjenci otrzymujący zalecane dawki mogą odczuwać nadmierne osłabienie mięśni.

Jeśli dawka jest zbyt wysoka lub lek jest podawany zbyt często, ryzyko wytworzenia przeciwciał może wzrosnąć. Wytworzenie przeciwciał może skutkować niepowodzeniem terapii przy pomocy toksyny botulinowej typu A, bez względu na przyczynę podania leku.

Przed rozpoczęciem stosowania leku BOCOUTURE należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zaburzenia układu krzepnięcia,
- jeśli pacjent przyjmuje substancje zapobiegające krzepnięciu krwi (np. pochodne kumaryny, heparynę, kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel),
- jeśli u pacjenta występuje wyraźne osłabienie lub zmniejszenie masy mięśniowej w mięśniu, do którego ma zostać wstrzyknięty lek,
- jeśli u pacjenta występuje choroba nazywana stwardnieniem zanikowym bocznym, która może prowadzić do uogólnionego zaniku tkanki mięśniowej,
- jeśli u pacjenta występuje jakakolwiek choroba, która zaburza interakcje między nerwami i mięśniami szkieletowymi (zaburzenie obwodowej czynności nerwowo-mięśniowej),
- jeśli u pacjenta występują lub występowały trudności z połykaniem,
- jeżeli u pacjenta występowały problemy przy wcześniejszych wstrzykiwaniach toksyny botulinowej typu A,
- jeżeli pacjent ma mieć zabieg operacyjny.

Kolejne wstrzykiwania leku BOCOUTURE

W przypadkach powtarzania wstrzykiwania leku BOCOUTURE, efekt terapeutyczny leku może się zmieniać. Możliwe powody jego wzrostu lub spadku to:

- różne techniki przygotowywania roztworu do wstrzykiwań przez lekarza,
- wstrzyknięcia do innego mięśnia,
- brak reakcji/niepowodzenie terapii podczas procesu leczenia.

Lekarz wyjaśni pacjentowi powód takiej zmiany i porozmawia z nim na ten temat.

W przypadku wystąpienia zaburzeń połykania, mowy lub oddychania, należy natychmiast wezwać pomoc lekarską lub poprosić o to innych (patrz punkt 4).

Osoby starsze

Informacje na temat leczenia pacjentów powyżej 65. roku życia są ograniczone. Dlatego, leku BOCOUTURE nie należy stosować u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Dzieci i młodzież

Ponieważ brak jest danych dotyczących stosowania leku BOCOUTURE u dzieci i młodzieży, nie należy stosować tego leku u pacjentów poniżej 18. roku życia.

Lek BOCOUTURE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Działanie leku BOCOUTURE może zostać zwiększone przez:

- leki stosowane w leczeniu niektórych chorób zakaźnych (spektynomycyna lub antybiotyki aminoglikozydowe [np. neomycyna, kanamycyna, tobramycyna]),
- inne leki zwiótczające mięśnie (np. leki zwiótczające mięśnie z grupy tubokuraryn). Takie leki są stosowane na przykład w trakcie znieczulenia ogólnego. Przed operacją należy powiedzieć anestezjologowi o otrzymywaniu leku BOCOUTURE.

W takich przypadkach należy zachować ostrożność przy stosowaniu leku BOCOUTURE.

Niektóre leki przeciw malarii/przeciwreumatyczne (z grupy aminochinolin) mogą osłabiać działanie leku BOCOUTURE.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Leku BOCOUTURE nie należy stosować w ciąży, chyba że lekarz zdecyduje, że jest to bezwzględnie konieczne i że oczekiwana korzyść z jego stosowania przewyższa możliwe ryzyko dla płodu.

Nie zaleca się stosowania leku BOCOUTURE u kobiet karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani wykonywać innych potencjalnie niebezpiecznych czynności w przypadku wystąpienia opadania powiek, osłabienia (astenii), osłabienia mięśni, zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia. W przypadku wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

3. Jak stosować lek BOCOUTURE

Lek BOCOUTURE może być podawany jedynie przez lekarzy posiadających specjalistyczną wiedzę w zakresie leczenia toksyną botulinową.

Pionowe zmarszczki pomiędzy brwiami widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu czoła (zmarszczki gładziny czoła)

W trakcie leczenia pionowych zmarszczek pomiędzy brwiami widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu czoła (zmarszczek gładziny czoła), zazwyczaj stosowana dawka całkowita wynosi 20 jednostek. Lekarz wstrzykuje zalecaną objętość 0,1 ml (4 jednostki) leku BOCOUTURE w każde z 5 miejsc wstrzyknięć. W razie potrzeby całkowita dawka może być zwiększona przez lekarza do 30 jednostek, z zachowaniem co najmniej trzymiesięcznej przerwy pomiędzy poszczególnymi cyklami.

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

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

W trakcie leczenia zmarszczek bocznych okolic oczu widocznych przy pełnym uśmiechu ("kurze łapki"), lekarz wstrzykuje standardową dawkę 24 jednostek (12 jednostek na każde oko). Zalecana objętość 0,1 ml zawierająca 4 jednostki, zostanie wstrzyknięta w każde z 3 miejsc wstrzyknięć, co da całkowitą objętość 0,3 ml na każde oko.

Zmniejszenie zmarszczek w okolicy bocznych kąćków oczu widocznych przy pełnym uśmiechu zazwyczaj obserwuje się w ciągu 6 dni po wstrzyknięciu leku, a maksymalny efekt występuje po 14 dniach. Działanie leku utrzymuje się do 3 miesięcy po jego podaniu.

Poziome zmarszczki na czole widoczne przy maksymalnym jego zmarszczeniu

Podczas leczenia poziomych zmarszczek czoła, widocznych przy maksymalnym jego zmarszczeniu, lekarz może stosować dawki w zakresie od 10 do 20 jednostek, zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjenta. Zalecana całkowita objętość wstrzyknięcia wynosi 0,25 ml (10 jednostek) lub 0,5 ml (20 jednostek); będzie wstrzykiwana do pięciu ułożonych poziomo względem siebie miejsc (odpowiednio 0,05 ml = 2 U, 0,075 ml = 3 U lub 0,1 ml = 4 U na każdy punkt wstrzyknięcia).

Złagodzenie zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym jego zmarszczeniu następuje w ciągu 7 dni, a maksymalny efekt obserwuje się w 30-tym dniu. Efekt ten utrzymuje się do 4 miesięcy po wstrzyknięciu.

Sposób podawania

Rozpuszczony BOCOUTURE jest przeznaczony do wstrzykiwań do mięśnia (domięśniowo, patrz: informacje dla pracowników służby zdrowia na końcu tej ulotki).

Odstęp między dwoma zabiegami nie powinien trwać krócej niż 3 miesiące.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BOCOUTURE

Objawy przedawkowania:

Objawy przedawkowania nie występują bezpośrednio po wstrzyknięciu i mogą obejmować ogólne osłabienie, opadanie powieki, podwójne widzenie, zaburzenia oddychania, zaburzenia mowy oraz paraliż mięśni oddechowych lub zaburzenia połykania, które mogą prowadzić do zapalenia płuc.

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

W przypadku pojawienia się objawów przedawkowania należy natychmiast wezwać pogotowie ratunkowe (lub poprosić o to bliską osobę) lub też zgłosić się do szpitala. Kilkudniowa opieka medyczna oraz wspomaganie oddychania może okazać się w tej sytuacji niezbędne.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

BOCOUTURE może wywołać reakcję alergiczną. Rzadko zgłaszano ciężkie i nagłe reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny) lub reakcje alergiczne na surowicę zawartą w produkcie (choroba posurowicza), powodujące np. zaburzenia oddychania (duszność), wysypkę (pokrzywkę) lub opuchliznę tkanek miękkich (obrzęk). Niektóre z tych reakcji zaobserwowano po zastosowaniu konwencjonalnego kompleksu toksyny botulinowej typu A. Miały one miejsce, gdy toksyna została podana niezależnie lub w połączeniu z innymi lekami, powodującymi podobne reakcje. Działania tego rodzaju nie można całkowicie wykluczyć w przypadku stosowania leku BOCOUTURE.

Reakcja alergiczna może spowodować dowolne spośród następujących objawów:

- zaburzenia oddychania, połykania lub mowy z powodu obrzęku twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła,
- obrzęk dłoni, stóp lub kostek.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych objawów, należy niezwłocznie powiadomić o tym swojego lekarza lub poprosić o to najbliższych i zgłosić się na izbę przyjęć najbliższego szpitala.

Działania niepożądane mogą być związane z samym lekiem, techniką wstrzyknięcia lub obydwoma czynnikami. W miejscu wstrzyknięcia toksyna botulinowa powoduje miejscowe osłabienie mięśni. Opadanie powieki może być spowodowane techniką wstrzyknięcia i działaniem leku. Zazwyczaj działania niepożądane występują w ciągu pierwszego tygodnia po wstrzyknięciu i mają charakter przejściowy.

W miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić następujące reakcje:

- ból
- stan zapalny
- mrowienie i drętwienie
- obniżone czucie skórne
- tkliwość
- swędzenie
- obrzęk (uogólniony)
- opuchlizna tkanek miękkich (obrzęk)
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- zakażenie miejscowe
- krwiak
- krwawienie
- zasinienie

U pacjentów bojących się zastrzyków mogą wystąpić przemijające reakcje uogólnione, np.:

- omdlenie
- problemy krążeniowe
- nudności
- szum w uszach

Inne możliwe działania niepożądane

Pionowe zmarszczki pomiędzy brwiami widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu czoła (zmarszczki gładziwy czoła)

Przy stosowaniu leku BOCOUTURE zgłaszano następujące działania niepożądane:

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- ból głowy
- zaburzenia czynności mięśni (podniesione brwi)

Niezbyt często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób):

- zapalenie nosogardła
- zapalenie oskrzeli
- choroba grypopodobna
- miejscowe osłabienie mięśni twarzy (opadanie brwi)
- opadanie powiek
- nagromadzenie płynu w powiekach (obrzęk powiek)
- niewyraźne widzenie
- drgania mięśni (skurcze mięśni)
- uczucie ciężkości w górnej części twarzy
- uczucie napięcia w miejscu wstrzyknięcia
- zmęczenie
- ból lub zasinienie w miejscu wstrzyknięcia
- świąd
- guzki skórne
- depresja
- bezsenność

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

Przy stosowaniu leku BOCOUTURE zgłaszano następujące działania niepożądane:

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób):

- obrzęk powiek
- suchość oczu
- zasinienie w miejscu wstrzyknięcia

Zmarszczki górnej części twarzy

Po użyciu BOCOUTURE do wygładzania górnych zmarszczek twarzy obserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- drętwienie
- krwiak w miejscu wstrzyknięcia
- ból w miejscu wstrzyknięcia
- opadające powieki (ptoza)
- zespół suchego oka
- asymetria twarzy
- uczucie ciężkości
- nudności

Doświadczenia po wprowadzeniu leku na rynek

Pojawiły się doniesienia o objawach grypopodobnych i reakcjach nadwrażliwości, jak opuchlizna, opuchlizna tkanek miękkich (obrzęk), rumień, świąd, wysypka (miejscowa i uogólniona) oraz duszności.

W trakcie leczenia toksyną botulinową innych schorzeń niż zmarszczki górnej części twarzy bardzo rzadko obserwowano następujące działania niepożądane (patrz punkt 2):

- nadmierne osłabienie mięśni
- trudności z połykaniem
- trudności z połykaniem prowadzące do zachłyśnięcia się ciałami obcymi, powodujące zapalenie płuc, a w niektórych przypadkach zgon pacjenta

Takie działania niepożądane są spowodowane rozkurczem mięśni w miejscach oddalonych od miejsca podania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Lekniczych Urzędu Rejestracji Produktów Lekniczych, 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.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek BOCOUTURE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie fiolki po zapisie „Termin ważności:”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nieotwarta fiolka: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Sporządzony roztwór: Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek 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.

Lekarz nie powinien stosować leku BOCOUTURE, jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera pozostałości leku, które nie uległy rozpuszczeniu.

Nie wolno wyrzucać leków do kanalizacji.

W celu zapoznania się z instrukcją usuwania leku, proszę szukać informacji w rozdziale przeznaczonym dla pracowników ochrony zdrowia umieszczonym na końcu tej ulotki.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek BOCOUTURE

- Substancją czynną leku jest toksyna botulinowa typu A (150 kD), wolna od białek kompleksujących.

Jedna fiolka zawiera 50 jednostek toksyny botulinowej typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących. 1 ml roztworu, po rekonstytucji w 1,25 ml rozpuszczalnika, zawiera 40 jednostek toksyny botulinowej typu A (150 kD), wolnej od białek kompleksujących.

- Inne składniki leku to: albumina ludzka, sacharoza

Jak wygląda lek BOCOUTURE i co zawiera opakowanie

BOCOUTURE jest proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest biały.

Po rozpuszczeniu, proszku powstaje klarowny i bezbarwny roztwór niezawierający cząstek stałych.

Opakowania: 1 fiolka, 2, 3 lub 6 fiolek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100

60318 Frankfurt/Main
Niemcy
P.O. Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Niemcy
Tel.: +49- 69/15 03-1
Faks: +49- 69/15 03-200

Wytwórca
Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt/Main
P.O. Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Niemcy
Tel.: +49-69/15 03-1
Faks: +49-69/15 03-200

Data zmiany ulotki 03/2016

-

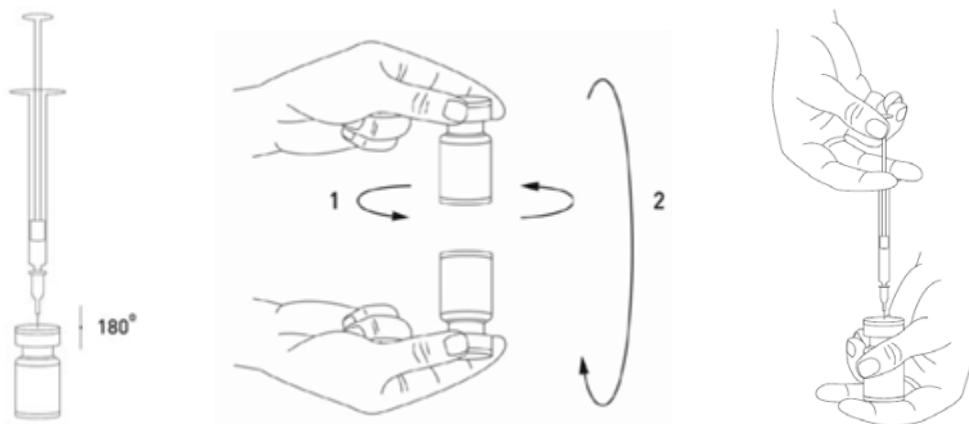
Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla pracowników ochrony zdrowia:

Instrukcja sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

50 jednostek leku BOCOUTURE przed podaniem należy rozpuścić (rekonstruować) w 1,25 ml niezawierającego konserwantów roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9% (9 mg/ml). Sporządzenie i rozcieńczanie roztworu należy przeprowadzać zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, w szczególności w zakresie aseptyki.

Lek BOCOUTURE można stosować wyłącznie zgodnie z przeznaczeniem w celu leczenia jednego pacjenta w ramach jednego zabiegu.

Dobłą praktyką jest sporządzenie roztworu i przygotowanie strzykawki nad ręcznikiem papierowym powleczoneym folią na wypadek rozlania leku. Do strzykawki należy nabrać odpowiednią ilość rozpuszczalnika (patrz tabela rozcieńczeń). Należy przebić igłą korek gumowy pod kątem prostym, a następnie powoli wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki tak, aby nie dopuścić do wytworzenia się piany. Do przygotowania roztworu zaleca się użycie krótko ściętej igły 20-27 G. Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli nie nastąpi wciągnięcie rozcieńczalnika do fiolki pod wpływem próżni. Wyjąć strzykawkę z fiolki i wymieszać BOCOUTURE z rozpuszczalnikiem, delikatnie potrząsając fiolką i obracając ją – 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 leku.



Rozpuszczony lek BOCOUTURE jest klarownym, bezbarwnym roztworem bez osadu.

Nie stosować leku BOCOUTURE jeśli przygotowany roztwór (sporządzony jak wyżej) ma mętny wygląd lub zawiera kłaczkę lub osad.

Instrukcja usuwania leku

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

Procedury bezpiecznego usuwania fiolek, strzykawek oraz zużytych materiałów

Niezużyte fiołki, resztki sporządzonego roztworu i/lub strzykawki należy poddać sterylizacji w autoklawie. Alternatywą jest inaktywacja wszelkich pozostałości leku BOCOUTURE poprzez dodanie jednego z następujących roztworów: 70% etanolu, 50% izopropanolu, 0,1% SDS (detergent anionowy), rozcieńczonego wodorotlenku sodu (co najmniej 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

- Jakikolwiek wyciek leku musi zostać natychmiast usunięty: w przypadku proszku za pomocą chłonnego materiału, nasączonego jednym z ww. roztworów lub w przypadku leku po rekonstytucji 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 leku unikając skałceń.
- Jeśli nastąpi kontakt leku ze skórą, należy przepłukać miejsce kontaktu dużą ilością wody.
- W razie dostania się leku do oczu, należy dokładnie przemyć oczy dużą ilością wody lub roztworem do przemywania oczu.

- Jeśli lek 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 leku.