

KISA ÜRÜN BİLGİSİ



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM' a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers Reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BOCOUTURE 100 U Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Botulinum toksini tip A (150 kD)* 100 unite/flakon

** Kompleks oluşturuıcı proteinler içermeyen Clostridium Botulinum (Hall suşu) kültürlerinden saflaştırılmış botulinumtoksin tip A*

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti tozu (enjeksiyonluk toz)
Beyaz toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BOCOUTURE, üst yüz çizgilerinin şiddetinin hasta üzerinde önemli bir psikolojik etkiye sahip olduğu 65 yaş altındaki erişkinlerde, üst yüz çizgilerinin görünümünde geçici iyileşme tedavisinde endikedir:

- maksimum kaş çatmada kaşlar arasında görülen orta ila şiddetli derecede dikey çizgiler (glabellar çizgiler) ve/veya,
- maksimum gülümsemede görülen orta ila ileri derecede lateral periorbital çizgiler (kaz ayağı çizgileri) ve/veya,
- maksimum kasılma sırasında görülen orta ila şiddetli derecede yatay alın çizgileri.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Potens testindeki unite farklılıkları nedeniyle, BOCOUTURE için unite dozlar ile diğer Botulinum toksini tip A preparatlarının unite dozları, birbiriyle değiştirilebilir değildir.

BOCOUTURE ile yapılan geleneksel Botulinum toksini tip A kompleksi (900 kD) ile karşılaştırmalı klinik çalışmalara ilişkin ayrıntılı bilgi için bölüm 5.1'e bakınız.

BOCOUTURE, yalnızca uygun kalifikasyonlara ve Botulinum toksini tip A uygulamasında gerekli deneyime sahip doktorlar tarafından uygulanabilir.



Maksimum kaş çatmada kaşlar arasında görülen dikey çizgiler (glabellar çizgiler)

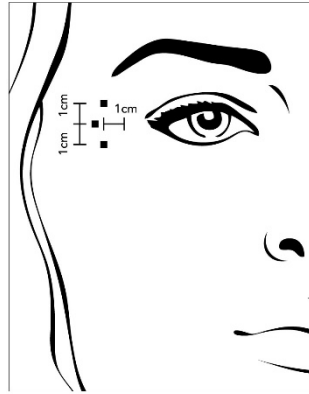
BOCOUTURE, sulandırılarak hazırlandıktan sonra, 5 enjeksiyon yerinin her birine 4 unitelik bir doz enjekte edilmelidir: her korrugator kasına iki enjeksiyon ve proserus kasına bir enjeksiyon, bu da 20 unitelik standart bir doza karşılık gelir. Doz, tedaviler arasında en az “3 ay” ara olmak üzere, hastaların kişisel ihtiyaçlarına göre doktor tarafından 30 uniteye kadar arttırılabilir.



Maksimum kaş çatmada görülen kaşlar arasındaki dikey çizgilerde (glabellar çizgiler) düzelme genellikle 2 ila 3 gün içinde gerçekleşir ve maksimum etki 30. günde görülür. Etki, enjeksiyondan sonra 4 aya kadar sürebilmektedir.

Maksimum gülümsemede görülen lateral periorbital çizgiler (kaz ayağı çizgileri)

BOCOUTURE sulandırılarak hazırlandıktan sonra 3 enjeksiyon bölgesinin her birine iki taraflı olarak 4 unite enjekte edilmelidir. Bir enjeksiyon, kemikli orbital rimin yaklaşık 1 cm lateraline yerleştirilir. Diğer iki enjeksiyonun her biri, ilk enjeksiyon alanının yaklaşık 1 cm yukarısına ve altına konumlandırılmalıdır.



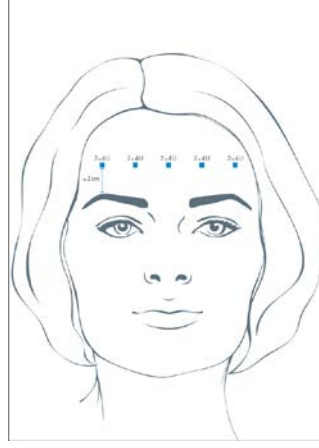
Tedavi başına önerilen toplam standart doz, taraf başına 12 unitedir (genel toplam doz: 24 unite).

Maksimum gülümsemede görülen lateral periorbital çizgilerde (kaz ayağı çizgileri) düzelme çoğunlukla ilk 6 gün içinde gerçekleşir ve maksimum etki 30. günde görülür. Etki, enjeksiyondan sonra 4 aya kadar sürebilmektedir.

Maksimum kasılma sırasında görülen yatay alın çizgileri

Önerilen toplam doz aralığı, tedaviler arasında en az “3 aylık” aralıklarla, hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre 10 ila 20 unitedir. BOCOUTURE sulandırılarak hazırlandıktan sonra, orbital rimin en az 2 cm yukarısında yatay olarak hizalanmış beş enjeksiyon bölgesinde frontalis kasına toplam 10 ila 20 unite doz enjekte edilir. Enjeksiyon noktasına sırasıyla 2 unite, 3 unite veya 4 unite uygulanır.





Maksimum kasılmada görülen yatay alın çizgilerinde düzelme genellikle 7 gün içinde ortaya çıkar ve maksimum etki 30. günde görülür. Etki enjeksiyondan sonra 4 aya kadar sürebilmektedir.

Tüm endikasyonlar

İlk enjeksiyondan sonraki bir ay içinde herhangi bir tedavi etkisi oluşmazsa, aşağıdaki önlemler alınmalıdır:

- Yanıtsızlığın nedenlerinin analizi, örn. çok düşük doz, kötü enjeksiyon tekniği, nörotoksin nötralize edici antikorların olası gelişimi
- En son tedavi başarısızlığının analizine göre doz ayarlaması
- Yeterli bir tedavi olarak Botulinum nörotoksin tip A tedavisinin gözden geçirilmesi
- İlk tedavi sırasında herhangi bir yan etki görülmediyse, başlangıç ve tekrar tedavisi arasındaki minimum 3 aylık araya uyularak ek bir tedavi kürü uygulanabilir.

Uygulama şekli:

Tüm endikasyonlar

Sulandırılarak hazırlanan BOCOUTURE kas içi enjeksiyon için tasarlanmıştır.

Sulandırıldıktan sonra BOCOUTURE hemen kullanılmalıdır ve hasta başına yalnızca bir tedavi için kullanılabilir.

Sulandırılarak hazırlanan BOCOUTURE, ince bir steril iğne (örn. 30-33 gauge/0,20-0,30 mm çap/13 mm uzunlukta iğne) kullanılarak enjekte edilir. Enjeksiyon bölgesi başına yaklaşık 0,04 ila 0,1 ml'lik bir enjeksiyon hacmi önerilmektedir.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılarak hazırlanmasına ilişkin talimatlar ve flakonların atılmasına ilişkin talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Tedaviler arasındaki aralıklar 3 aydan kısa olmamalıdır. Tedavi başarısız olursa veya tekrarlanan enjeksiyonlarla etki azalırsa alternatif tedavi yöntemleri kullanılmalıdır.

Maksimum kaş çatmada kaşlar arasında görülen dikey çizgiler (glabellar çizgiler)

Enjeksiyondan önce ve enjeksiyon sırasında, çözeltinin bu bölgeye yayılmasını önlemek için başparmak veya işaret parmağı ile göz çukurunun kenarının altına sıkı bir basınç uygulanmalıdır. Enjeksiyon sırasında iğnenin superior ve medial hizalanması korunmalıdır. Blefaroptoz riskini azaltmak için, levator palpebrae superioris yakınına ve orbicularis oculi'nin kraniyal kısmına enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Korrugator kasına enjeksiyonlar, kasın medial kısmına ve kas göbeğinin orta kısmına, göz çukurunun kemikli kenarından en az 1 cm yukarıya yapılmalıdır.



Maksimum gülümsemede görülen lateral periorbital çizgiler (kaz ayağı çizgileri)

BOCOUTURE'ün difüzyonunu önlemek için enjeksiyon doğrudan dermisin altında orbicularis oculi kasına intramüsküler olarak yapılmalıdır. Dudak pitozunu önlemek için zygomaticus major kasına çok yakın enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır.

Maksimum kasılma sırasında görülen yatay alın çizgileri

Kaş pitozu riskini azaltmak için, BOCOUTURE'ü orbita rimine yakın bir yere enjekte ederek alt kas liflerinin felce uğramasından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliğine ilişkin herhangi bir özel veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliğine ilişkin herhangi bir özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Maksimum kaş çatmada görülen kaşlar arasındaki dikey çizgilerin, maksimum gülümsemede görülen lateral periorbital çizgilerin ve maksimum kasılmada görülen yatay alın çizgilerinin tedavisinde BOCOUTURE'ün güvenliliği ve etkililiği, 18 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde çalışılmamıştır. Bu nedenle BOCOUTURE'ün pediyatrik popülasyonda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üstü hastalarda BOCOUTURE ile yapılan faz 3 çalışmalardan elde edilen klinik veriler sınırlıdır. Bu yaş grubuyla ilgili daha fazla veri mevcut olana kadar, 65 yaş üstü hastalarda BOCOUTURE kullanılması önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar:

BOCOUTURE aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Botulinum toksini tip A veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Jeneralize kas aktivitesi bozukluklarında (örn. miyastenia gravis, Lambert-Eaton sendromu),
- Önerilen enjeksiyon yerinde enfeksiyon veya enflamasyon varsa.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Özel Uyarılar**

Bu tıbbi ürün, insan plazması ürünü olan albümin içermektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt- Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. BOCOUTURE'da Varyant Creutzfeldt- Jacob (v-CJD) hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt- Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.



HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Ayrıca;

BOCOUTURE kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkilerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşılardan (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Genel

BOCOUTURE'ü uygulamadan önce hekim, hastanın anatomisine ve önceki cerrahi prosedürlere bağlı olarak anatomide meydana gelen değişiklikleri tanımalıdır.

BOCOUTURE'un bir kan damarına enjekte edilmediğinden emin olunması için dikkat edilmelidir.

Yatay alın çizgilerinin sadece dinamik olabileceği değil, aynı zamanda dermal elastikiyet kaybından da kaynaklanabileceği (örn. yaşlanma veya fotohasar ile ilişkili) dikkate alınmalıdır. Bu durumda hastalar Botulinum toksin ürünlerine yanıt vermeyebilir.

BOCOUTURE aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- herhangi bir tipte kanama bozukluğu varsa
- eğer hasta antikoagülan tedavi veya antikoagülan etkisi olabilecek diğer maddeler alıyorsa.

Toksin etkisinin lokal ve uzak yayılması

Botulinum nörotoksin tip A'nın yanlış enjekte edilmesi sonucunda, yakındaki kas gruplarını geçici olarak felç eden, istenmeyen etkiler meydana gelebilir.

Botulinum toksini tip A'nın enjeksiyon bölgesinden uzak bölgelere yayılmasıyla ilişkili olabilecek istenmeyen etkiler bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Terapötik dozlarla tedavi edilen hastalar aşırı kas zayıflığı yaşayabilir.

Hastalara veya bakıcılarına yutma, konuşma veya solunum bozuklukları meydana gelirse derhal tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Önceden var olan Nöromusküler Bozukluklar

Aspirasyon veya disfaji öyküsü olan hastalarda BOCOUTURE enjeksiyonu önerilmemektedir. BOCOUTURE aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- amiyotrofik lateral sklerozdan mustarip hastalarda
- periferik nöromusküler disfonksiyonla sonuçlanan başka hastalıkları olan hastalarda
- belirgin zayıflık veya atrofi gösteren hedeflenen kaslarda

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Botulinum nörotoksin tip A ürünleri ile aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Ciddi (örn. anafilaktik reaksiyonlar) ve/veya ani aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelirse, uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır.

Antikor oluşumu

Çok sık dozlar, tedavinin başarısız olmasına yol açabilen antikor oluşumu riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.2).

Antikor oluşumu potansiyeli, enjeksiyonlar arasında belirtilen minimum aralıklarda verilen en düşük etkili dozla enjeksiyon yapılarak en aza indirilebilir.



4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Teorik olarak, botulinum nörotoksinin etkisi, aminoglikozid antibiyotikler veya nöromusküler iletimi etkileyen diğer tıbbi ürünler (örn. tübokürrarin tipi kas gevşeticiler) tarafından güçlenebilir.

Bu nedenle, BOCOUTURE'ün aminoglikozidler veya spektinomisin ile birlikte kullanımı özel dikkat gerektirir. Periferik kas gevşeticiler, gerekirse gevşeticinin başlangıç dozu azaltılarak veya etkisi daha uzun süreli maddeler yerine vekuronyum veya atrakuryum gibi orta etkili bir madde kullanılarak dikkatli kullanılmalıdır.

4-Aminokinolinler BOCOUTURE'ün etkisini azaltabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu nedenle, açıkça gerekli olmadıkça, BOCOUTURE çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik Dönemi

Botulinum nörotoksin tip A'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle, açıkça gerekli olmadıkça ve potansiyel yararı riske ağır basmadığı sürece, BOCOUTURE gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Botulinum nörotoksin tip A'nın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, BOCOUTURE emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Botulinum nörotoksin tip A kullanımına ilişkin klinik veri yoktur. Tavşanlarda erkek veya dişi fertilitesi üzerinde herhangi yan etki saptanmamıştır (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BOCOUTURE'ün araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif veya orta düzeyde etkisi bulunmaktadır. Hastalara, asteni, kas zayıflığı, baş dönmesi, görme bozuklukları veya sarkık göz kapakları ortaya çıkarsa, araba kullanmaktan veya diğer potansiyel olarak tehlikeli faaliyetlerde bulunmaktan kaçınmaları gerektiği konusunda tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Genellikle, istenmeyen etkiler tedaviden sonraki ilk hafta içinde gözlenir ve geçici özelliktedir. İstenmeyen etkiler, etkin madde, enjeksiyon prosedürü veya her ikisiyle ilişkili olabilir.

Endikasyondan bağımsız istenmeyen etkiler



Uygulamaya bağılı istenmeyen etkiler

Enjeksiyon ile ilişkili lokalize ağrı, enflamasyon, parestezi, hipoestezi, hassasiyet, şişme, ödem, eritem, kaşıntı, lokalize enfeksiyon, hematoma, kanama ve/veya morarma görülebilir.

İğneye bağılı ağrı ve/veya anksiyete, geçici semptomatik hipotansiyon, mide bulantısı, kulak çınlaması ve senkop gibi vazovagal yanıtlara neden olabilir.

Botulinum toksin tip A madde sınıfının istenmeyen etkileri

Lokalize kas zayıflığı, Botulinum toksini tip A'nın beklenen bir farmakolojik etkisidir. Enjeksiyon tekniğinin neden olabileceği blefaroptoz, BOCOUTURE'un farmakolojik etkisi ile ilişkilidir.

Toksin yayılması

Diğer endikasyonlar Botulinum toksinleri ile tedavi edilirken, toksinin uygulama yerinden uzağa yayılmasıyla ilgili istenmeyen etkilerin, Botulinum toksini tip A etkileriyle tutarlı semptomlara yol açtığı çok seyrek sıklıkla rapor edilmiştir (bazı vakalarda ölümle sonuçlanan aşırı kas zayıflığı, disfaji ve aspirasyon pnömonisi) (bkz. bölüm 4.4). Bu gibi istenmeyen etkiler BOCOUTURE kullanımı ile tamamen ortadan kaldırılamaz.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Anafilaksi, serum hastalığı, ürtiker, yumuşak doku ödemi ve dispne gibi ciddi ve/veya ani aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrek sıklıkla bildirilmiştir. Bu reaksiyonların bazıları, geleneksel Botulinum toksini tip A kompleksinin tek başına veya benzer reaksiyonlara neden olduğu bilinen diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmasının ardından rapor edilmiştir.

Klinik deneyimden istenmeyen etkiler

BOCOUTURE ile aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan sıklığa göre sunulmaktadır. Her bir advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Maksimum kaş çatmada kaşlar arasında görülen dikey çizgiler (glabellar çizgiler)

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Bronşit, nazofarenjit, grip benzeri hastalık	Yaygın olmayan
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın
Göz hastalıkları	Göz kapağında ödem, göz kapağında ptozis, bulanık görme	Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Hematoma	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı, deri nodülü, kaş ptozisi	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Mefisto işareti (kaşların lateral yükselmesi)	Yaygın
	Kas seğirmesi, kas spazmı, yüz asimetrisi (kaş asimetrisi)	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yerinde hematoma, enjeksiyon yerinde ağrı, (lokal) hassasiyet, yorgunluk, rahatsızlık (göz kapağında/kaşta ağırlık hissi)	Yaygın olmayan



Maksimum gülümsemede görülen lateral periorbital çizgiler (kaz ayağı çizgileri)

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Sıklık
Göz hastalıkları	Göz kapağında ödem, göz kuruluğu	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon bölgesi hematomu	Yaygın

Maksimum kasılma sırasında görülen yatay alın çizgileri (üst yüz çizgileri)

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Sıklık
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Hipoestezi	Yaygın
Göz hastalıkları	Göz kapağında pitozis, göz kuruluğu	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Mide bulantısı	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaş pitozisi	Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yüz asimetrisi, Mefisto işareti (kaşların lateral yükselmesi)	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yerinde hematom, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde eritem, rahatsızlık (frontal bölgede ağırlık hissi)	Yaygın

Pazarlama sonrası deneyim

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, pazara sunulmasından bu yana endikasyondan bağımsız olarak BOCOUTURE kullanımı için bilinmeyen sıklıkta bildirilmiştir:

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Şişlik, ödem (enjeksiyon bölgesinden uzakta da), eritem, kaşıntı, döküntü (lokalize ve genel) ve nefes darlığı gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas atrofisi
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Grip benzeri semptomlar

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları

Yüksek botulinum nörotoksin tip A dozları, çeşitli semptomlarla birlikte enjeksiyon bölgesinden uzakta belirgin nöromusküler paraliz ile sonuçlanabilir. Semptomlar arasında genel halsizlik, pitozis, diplopi, nefes alma güçlükleri, konuşma güçlükleri, solunum kaslarının felci veya aspirasyon pnömonisine neden olabilecek yutma güçlükleri yer alabilir.



Doz aşımı durumunda önlemler

Doz aşımı durumunda, hasta aşırı kas zayıflığı veya kas felci semptomları açısından tıbbi olarak izlenmelidir. Semptomatik tedavi gerekebilir. Solunum kaslarında felç meydana gelirse solunum desteği gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer kas gevşeticiler, periferik etkili ajanlar
ATC kodu: M03AX01

Botulinum nörotoksin tip A, asetilkolin salınımını engelleyerek nöromusküler kavşakta kolinerjik iletimi bloke eder. Nöromusküler kavşağın sinir uçları artık sinir impulslarına yanıt vermez ve nörotransmitterin motor son plaklarda salgılanması önlenir (kimyasal denervasyon). İmpuls iletiminin geri kazanımı, yeni sinir terminallerinin oluşumu ve motor son plakaları ile yeniden bağlantı kurulmasıyla yeniden sağlanır.

Etki mekanizması

Botulinum nörotoksin tip A'nın kolinerjik sinir terminalleri üzerindeki etkilerini gösterdiği etki mekanizması, aşağıdaki adımları içeren dört basamaklı sıralı bir süreçle açıklanabilir:

- Bağlanma: Botulinum nörotoksin tip A'nın ağır zinciri, yalnızca kolinerjik terminallerde bulunan reseptörlere sıra dışı yüksek seçicilik ve afinite ile bağlanır.
- İçselleştirme: Sinir terminalinin zarının daralması ve toksinin sinir terminaline emilmesi (endositoz).
- Translokasyon: Nörotoksinin ağır zincirinin amino-terminal segmenti vezikül zarında bir gözenek oluşturur, disülfid bağı ayrılır ve nörotoksinin hafif zinciri gözenekten geçerek sitozole geçer.
- Etki: Hafif zincir serbest bırakıldıktan sonra, asetilkolin salınımı için gerekli olan hedef proteini (SNAP 25) çok spesifik bir şekilde ayırır.

İntramusküler enjeksiyondan sonra uç plaka işlevinin/impuls iletiminin tamamen iyileşmesi, sinir terminallerinin tomurcuklanması ve motor son plakasına yeniden bağlantı kurulmasıyla normalde 3-4 ay içinde gerçekleşir.

Klinik çalışmaların sonuçları

Maksimum kaş çatmada kaşlar arasında görülen dikey çizgiler (glabellar çizgiler)

Glabellar çizgiler endikasyonunda BOCOUTURE ile yapılan çalışmalara, maksimum kaş çatmada orta ila şiddetli glabellar çizgileri olan toplam 994 gönüllü katılmıştır. Bunlardan 169 gönüllü (≥ 18 yaş), pivotal Faz III çift kör plasebo kontrollü çalışmanın Ana Döneminde BOCOUTURE ile tedavi edilirken ve 236'sı bu çalışmanın Açık Etiketli Uzantısında (OLEX) tedavi edilmiştir. Tedavi başarısı, araştırmacı tarafından 4. haftada maksimum kaş çatmada değerlendirilen 4 noktalı Yüz Kırıksıklık Ölçeğinde 'yok' veya 'hafif' değerlendirme olarak tanımlanmıştır. Çalışma, plasebo ile karşılaştırıldığında 20 unite BOCOUTURE'ün istatistiksel ve klinik olarak anlamlı etkililiğe sahip olduğunu göstermiştir. Genel başarı oranı, BOCOUTURE grubunda %51,5 iken plasebo grubunda %0 olmuştur. Pivotal çalışmada BOCOUTURE ile tedavi edilen herhangi bir hastada kötüleşme gözlemlenmemiştir. Bu, hem araştırmacı hem de hasta değerlendirmeleri ile maksimum kaş çatmada Yüz Kırıksıklık Ölçeğine göre 30. günde yanıt verenlerin sayısının daha yüksek olması ve plaseboya kıyasla 20 unite BOCOUTURE alan hastalarda yanıt verenlerin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermesiyle doğrulanmıştır.



Alt grup analizi, 50 yaşından büyük hastalarda etkililiğin genç hastalara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Bunlardan 113 gönüllü 50 yaş ve altında ve 56 gönüllü 50 yaş üzerindedir. Erkeklerde etkililik kadınlara göre daha düşüktür. Bunlardan 33'ü erkek, 136'sı kadındır.

Botulinum toksini tip A kompleksi (onabotulinumtoxinA, 900 kD) içeren karşılaştırma ürünü Vistabel/Botox ile karşılaştırıldığında BOCOUTURE'un terapötik eşdeğerliği, tek dozların (sırasıyla 20 ve 24 unite) kullanıldığı iki karşılaştırmalı, prospektif, çok merkezli, randomize, çift kör çalışmada (n= 631) gösterilmiştir. Çalışma sonuçları, BOCOUTURE ve karşılaştırma ürününün, 1:1'lik bir doz dönüşüm oranıyla kullanıldığında orta ila şiddetli glabellar çizgileri olan hastalarda benzer bir etkililik ve güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 4.2).

Glabellar çizgilerinin tekrarlı doz (20 unite) tedavisinde uzun süreli güvenliliği, bir Faz III çalışmada, 8 ardışık enjeksiyon döngüsüyle iki yıla varan bir tedavi süresi boyunca gösterilmiştir (MRZ 60201-0609, n= 796).

Maksimum gülümsemede görülen lateral periorbital çizgiler (kaz ayağı çizgileri)

Bir Faz III çalışmada, maksimum gülümsemede orta ila şiddetli lateral periorbital çizgileri (kaz ayağı çizgileri) olan 111 gönüllü, 3 ve 4 noktalı enjeksiyon şemalarıyla karşılaştırmalı olarak, her bir tarafta (sağ/sol göz bölgesi) 12 unite BOCOUTURE veya plasebo ile 1 döngü boyunca tedavi edilmiştir. Tedavi başarısı, başlangıça kıyasla her bir göz alanı için maksimum gülümsemede çekilmiş standartlaştırılmış dijital fotoğraflar kullanılarak 4. haftada bağımsız bir değerlendirici tarafından değerlendirilen 4 puanlık bir ölçekte en az 1 puanlık bir gelişme olarak tanımlanmıştır. Hem 3 noktalı enjeksiyon hem de 4 noktalı enjeksiyon şemaları, plaseboya göre üstünlük göstermiştir. Üç noktalı enjeksiyon şeması için başarı oranı, BOCOUTURE grubunda %69,9'a karşı plasebo grubunda %21,4 ve 4 noktalı enjeksiyon şeması için sırasıyla %68,7'ye karşı %14,3 olmuştur. BOCOUTURE ile tedavi edilen herhangi bir hastada kötüleşme gözlemlenmemiştir. Bu, hem araştırmacı hem de hastanın değerlendirmesi tarafından maksimum gülümsemede 4 puanlık bir skalaya göre 30. günde yanıt verenlerin sayısının daha yüksek olmasıyla doğrulanmış, plaseboya kıyasla göz bölgesi başına 12 unite BOCOUTURE alan hastalarda yanıt verenlerin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Maksimum kasılma sırasında görülen yatay alın çizgileri

Elli dört ila 64 unite BOCOUTURE'un üst yüz çizgilerinin (kaşlar arası kaş çatma çizgileri, lateral periorbital çizgiler ve yatay alın çizgileri) kombine tedavisinde etkililiği ve güvenliliği, 156 gönüllüyü içeren plasebo kontrollü bir Faz III çalışmada araştırılmıştır. Yanıt verenler, araştırmacı tarafından 5 noktalı Merz Estetik Ölçeklerine göre değerlendirilen, maksimum kasılmada 'yok' veya 'hafif' skoru olan hastalar olarak tanımlanmıştır. Analiz, tek başına ve birleştirilmiş tüm alanlar için kaşlar arası kaş çatma çizgileri, lateral periorbital çizgiler ve yatay alın çizgilerinin tedavisinde BOCOUTURE altında istatistiksel olarak anlamlı tedavi farklılıkları ve yüksek yanıt oranları göstermiştir:

BOCOUTURE ile tedavi edilen gönüllülerin toplam %82,9'u glabellar çizgilerine yanıt verirken, plasebo gönüllülerinin hiçbirini yanıt vermemiştir. Lateral periorbital çizgiler için, plasebo gönüllülerinin %2'sine kıyasla BOCOUTURE ile tedavi edilen gönüllülerinin toplam %63,8'inde yanıt görülmüştür. BOCOUTURE ile tedavi edilen gönüllülerinin toplam %71,4'ü yatay alın çizgileri için yanıt verirken, yalnızca bir plasebo gönüllüsünün (%2) yanıt veren olduğu belirlenmiştir. Üç alanın tümü için, BOCOUTURE grubundaki gönüllülerinin çoğunda (%54,3) yanıt rapor edilirken plasebo grubundaki gönüllülerinin hiçbirinde (%0) yanıt bildirilmemiştir.

Elli dört ila 64 unite BOCOUTURE'un uzun süreli güvenliliği ve tolere edilebilirliği, prospektif, açık etiketli, tekrar dozlu bir Faz III çalışmada, toplam orta ila şiddetli üst yüz çizgileri olan 125 gönüllüde 4 ardışık enjeksiyon döngüsüyle bir yıldan uzun bir tedavi süresi boyunca gösterilmiştir.



Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, kas kaynaklı kırışıklıkların tedavisinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında BOCOUTURE ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Etkin maddenin genel özellikleri

Etkin madde çok küçük miktarlarda uygulandığından (enjeksiyon başına pikogram) ve hızla ve geri dönüşümsüz olarak kolinerjik sinir terminallerine bağlandığından, Botulinum nörotoksin tip A ile klasik kinetik ve dağılım çalışmaları yapılamamaktadır.

Doğal botulinum toksini tip A, nörotoksine (150 kD) ek olarak hemaglutininler ve hemaglutinin olmayanlar gibi diğer toksik olmayan proteinleri içeren yüksek moleküler ağırlıklı bir komplekstir. Botulinum toksini tip A kompleksini içeren geleneksel preparatların aksine, BOCOUTURE saf (150 kD) nörotoksin içerir çünkü kompleks yapıcı proteinler içermez ve dolayısıyla düşük yabancı protein içeriğine sahiptir. Uygulanan yabancı protein içeriği, ikincil tedavi başarısızlığının faktörlerinden biri olarak kabul edilir.

Botulinum nörotoksin tip A'nın kas içi enjeksiyondan sonra retrograd aksonal taşınmaya uğradığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, terapötik olarak ilgili dozlarda aktif Botulinum nörotoksin tip A'nın merkezi sinir sistemine retrograd transsinaptik geçişi bulunmamıştır.

Reseptöre bağlı Botulinum nörotoksini tip A, hedefine (SNAP 25) ulaşmadan önce sinir terminaline endositozlanır ve daha sonra hücre içinde parçalanır. Presinaptik kolinerjik sinir ucu reseptörlerine bağlanmamış serbest dolaşımdaki Botulinum nörotoksin tip A molekülleri, fagositozlanır veya pinositozlanır ve diğer serbest dolaşımdaki proteinler gibi parçalanır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Yukarıda açıklanan nedenlerden dolayı BOCOUTURE ile insan farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, geleneksel kardiyovasküler ve bağırsak güvenlik farmakolojisi çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Hayvanlarda BOCOUTURE'ün sistemik toksisitesine ilişkin tekrarlanan doz toksisite çalışmalarından elde edilen bulgular, esas olarak enjekte edilen kasın atonisi, parezi ve atrofi gibi farmakodinamik etkisi ile ilişkilidir.

Lokal tolere edilemezliğe dair herhangi bir kanıt kaydedilmemiştir. BOCOUTURE ile üreme toksisitesi çalışmaları, tavşanlarda erkek veya dişi fertilitesi üzerinde olumsuz etki göstermemiştir veya sıçanlarda ve/veya tavşanlarda embriyo-fetal veya doğum öncesi ve sonrası gelişim üzerinde doğrudan bir etki ortaya koymamıştır. Bununla birlikte, embriyotoksitesite çalışmalarında BOCOUTURE'ün maternal vücut ağırlığında azalma gösteren doz seviyelerinde farklı aralıklarla (günlük veya daha az sıklıkta) uygulanması, tavşanlarda düşük sayısını artırmış ve sıçanlarda fetal vücut ağırlığını biraz azaltmıştır. Bu çalışmalarda, teratojenik etkilerin indüksiyonu için bir ön koşul olarak, Organogenezin (bilinmeyen) hassas fazı sırasında dişi hayvanlardaki sürekli sistemik maruziyet sonucu net olarak çıkmamaktadır. Buna göre, klinik tedaviye ilişkin güvenlik sınırları, yüksek klinik dozlar açısından genellikle düşük olmuştur.

BOCOUTURE ile herhangi bir genotoksitesite veya karsinogenezite çalışması yapılmamıştır.



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

İnsan serum albümini
Sukroz

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6’da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Sulandırılmış çözelti

Kullanım sırasında kimyasal ve fiziksel stabilite, 2 °C ila 8 °C’de 24 saat boyunca gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırma işlemi, kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı sürece normalde 2 °C ila 8 °C’de 24 saatten uzun olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C’nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Tıbbi ürünün kullanıma hazırlandıktan sonraki saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (bromobütil kauçuk) ve kurcalamaya dayanıklı contalı (alüminyum) flakon (tip 1 cam).

1, 2, 3 veya 6 flakon içeren ambalaj boyutları.

Tüm ambalaj boyutları satılmıyor olabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

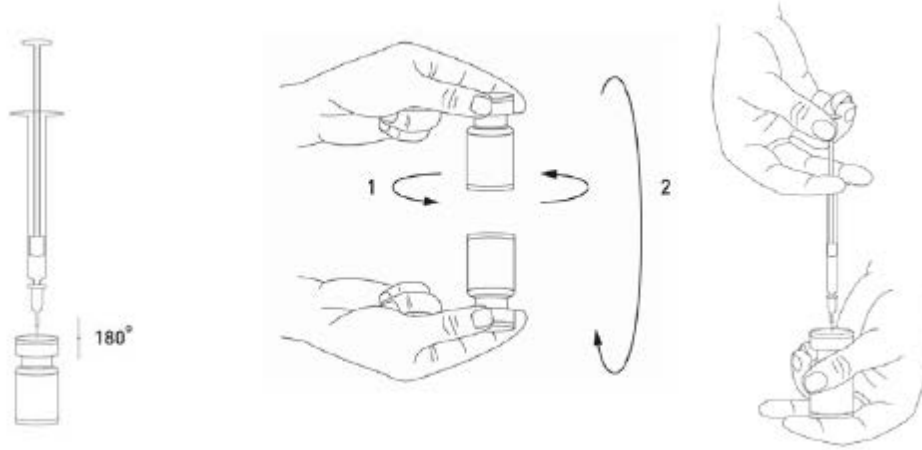
Kullanıma hazırlama

BOCOUTURE, kullanılmadan önce sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk çözelti ile sulandırılarak hazırlanır. Sulandırma ve seyreltme, özellikle asepsi konusunda iyi klinik uygulama kılavuzlarına uygun olarak yapılmalıdır.

Flakon içeriğini sulandırmak ve olası bir dökülmeyi önlemek için enjektörü plastik astarlı kağıt havlular üzerinde hazırlamak iyi bir uygulamadır. Uygun miktarda sodyum klorür çözeltisi bir enjektöre çekilir. Sulandırma için 20-27 gauge kısa kesik iğne önerilir. İğnenin kauçuk tıpadan dikey olarak sokulmasından sonra, köpük oluşumunu önlemek için çözücü şişeye yavaşça enjekte edilir. Vakum, çözücüyü flakon içine çekmiyorsa flakon atılmalıdır. Enjektörü flakondan çıkarın ve flakonun dikkatlice döndürerek ve ters çevirerek BOCOUTURE’ü çözücüyle karıştırın – kuvvetlice çalkalamayın. Gerekirse kullanıma hazırlama için kullanılır.



iğne flakon içinde kalmalı ve gerekli miktarda çözelti, enjeksiyona uygun yeni bir steril enjektöre çekilmelidir.



Sulandırılmış BOCOUTURE berrak, renksiz bir çözeltidir.

Sulandırılmış çözelti bulanık bir görünüme sahipse veya topak veya partikül madde içeriyorsa BOCOUTURE kullanılmamalıdır.

BOCOUTURE 100 unite için olası seyreltmeler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Elde edilen doz (0,1 ml başına unite olarak)	Eklenecek çözücü (sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk çözelti)
	100 unite içeren flakon
5 unite	2 ml
4 unite	2,5 ml

24 saatten daha uzun süre saklanan enjeksiyonluk çözeltiler ve kullanılmayan enjeksiyonluk çözeltiler atılmalıdır.

Kullanılan flakonların, enjektörlerin ve malzemelerin güvenli bir şekilde atılması için izlenecek prosedür

Kullanılmayan flakonlar veya flakon ve/veya enjektörlerde kalan çözelti otoklavlanmalıdır. Alternatif olarak, kalan BOCOUTURE aşağıdaki çözeltilerden biri eklenerek inaktive edilebilir: %70 etanol, %50 izopropanol, %0,1 SDS (aniyonik deterjan), seyreltilmiş sodyum hidroksit çözeltisi (0,1 N NaOH) veya seyreltilmiş sodyum hipoklorit çözeltisi (en az %0,1 NaOCl).

İnaktivasyondan sonra kullanılmış flakonlar, enjektörler ve malzemeler boşaltılmamalı ve uygun kaplara atılmalı ve yerel gerekliliklere göre imha edilmelidir.

Botulinum toksini tip A'nın elleçlenmesi sırasında herhangi bir olayın meydana gelmesi durumunda öneriler

- Üründen dökülen kısım olursa silinmelidir: toz olması halinde yukarıda listelenen çözeltilerden herhangi biri eklenen emici malzeme kullanılarak veya kullanıma hazırlanmış ürün olması durumunda kuru, emici malzeme kullanılarak.
- Ürünün bulaştığı yüzeyler, yukarıda listelenen çözeltilerden herhangi biri eklenen emici malzeme kullanılarak temizlenmeli ve ardından kurutulmalıdır.
- Bir flakon kırılırsa, kırık cam parçalarını dikkatlice toplayarak ve deride herhangi bir kesik oluşmasını önleyerek ürünü silerek yukarıda belirtildiği gibi ilerleyiniz.



- Ürün cilt ile temas ederse etkilenen bölgeyi bol su ile yıkayınız.
- Ürün göze kaçarsa, bol su veya oftalmik göz yıkama çözeltisi ile iyice yıkayınız.
- Ürün bir yara, kesik veya parçalanmış cilt ile temas ederse, bol su ile iyice yıkayınız ve enjekte edilen doza göre uygun tıbbi adımları uygulayınız.

Bu kullanım, elleçleme ve imha talimatlarına kesinlikle uyulmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Royal MD Estetik San. Tic. A.Ş.
Mahmutbey Mahallesi
İstoç Toptancılar Çarşısı 2427 Sok. No: 80
Bağcılar, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/192

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.07.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

