

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

BOCOUTURE 50 einingar stungulyfsstofn, lausn
BOCOUTURE 100 einingar stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

BOCOUTURE 50 einingar

Eitt hettuglas inniheldur 50 einingar af bótúlíneitri af gerð A (150 kD), án fléttumyndandi próteina*.

BOCOUTURE 100 einingar

Eitt hettuglas inniheldur 100 einingar af bótúlíneitri af gerð A (150 kD), án fléttumyndandi próteina*.

* *Bótúlíneitur af gerð A, hreinsað úr ræktuðun Clostridium Botulinum (Hall stofni)*

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn)
Hvítt duft

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

BOCOUTURE er ætlað til tímabundinnar bætingar útlits varðandi línur í efri hluta andlits hjá fullorðnum yngri en 65 ára þegar slíkar línur eru svo áberandi að það hafi umtalsverð sálræn áhrif á sjúklinginn:

- miðlungi áberandi eða áberandi lóðréttar línur milli augabrúna þegar mest er hleypt í brýrnar (ennissléttuhrukkur (glabellar lines)) og/eða
- miðlungi áberandi eða áberandi línur hliðlægt við augu sem koma fram þegar brosað er breitt (krákufætur) og/eða
- miðlungi áberandi eða áberandi láréttar línur á enni sem myndast þegar augabrúnum er lyft eins og hægt er

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Vegna mismunandi aðferða til að mæla virkni má ekki skipta skammtaeiningum fyrir BOCOUTURE út fyrir önnur lyf með bótúlíneitri af gerð A.

Ítarlegar upplýsingar um klínískar rannsóknir á BOCOUTURE með samanburði við hefðbundin bótúlíneitur af gerð A (900 kD) eru í kafla 5.1.

Almennt

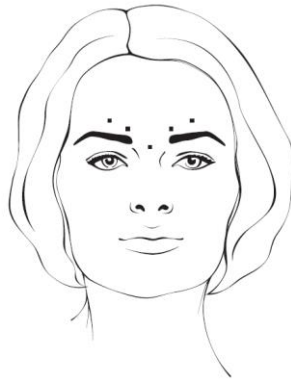
BOCOUTURE skal aðeins gefið af læknum sem hafa viðeigandi réttindi og nauðsynlega reynslu af notkun bótúlíneiturs af gerð A.

Skammtar

Lóðréttar línur milli augabrúna þegar mest er hleypt í brýrnar (ennissléttuhrukkur)

Eftir blöndun BOCOUTURE er 4 eininga skammti sprautað inn á hverjum hinna 5 stungustaða: tvær inndælingar eru gefnar í hvorn brúnayggglivöðva (corrugator muscle) og 1 inndæling er gefin í ennisfelli (procerus muscle), sem samsvarar venjulegum 20 eininga skammti. Læknirinn gæti aukið

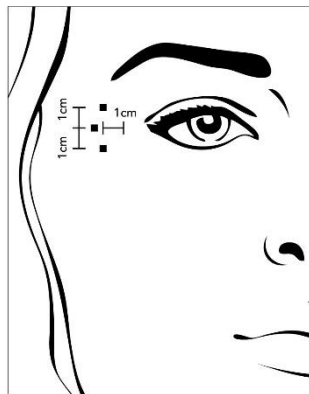
skammtinn í 30 einingar ef einstaklingsbundnar þarfir sjúklingsins krefjast þess og þurfa a.m.k. 3 mánuðir að líða milli meðferða.



Yfirleitt dregur úr láréttum línun milli augabrúna sem koma fram þegar mest er hleypt í brýrnar (ennissléttuhrukkum) innan 2 til 3 daga og sést hámarksárangur á 30. degi. Áhrif meðferðar haldast í allt að 4 mánuði eftir inndælingu.

Línur hliðlægt við augu sem koma fram þegar brosað er breitt (krákufætur)

Eftir blöndun BOCOUTURE er 4 eininga skammti sprautað inn beggja vegna á hverjum hinna 3 stungustaða. Einn skammtur er gefinn u.þ.b. 1 cm hliðlægt við beinbrík augntóttarinnar (orbital rim). Hinir tveir skammtarnir eru gefnir u.þ.b. 1 cm fyrir ofan og neðan fyrsta stungustaðinn.

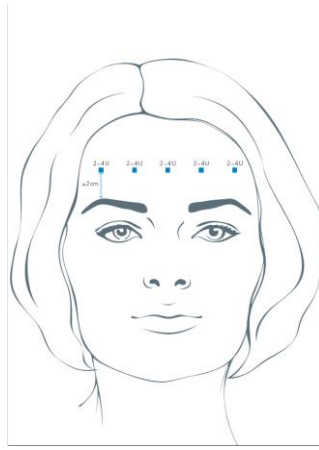


Ráðlagður heildarskammtur við hverja meðferð er 12 einingar hvoru megin (heildarskammtur: 24 einingar).

Yfirleitt dregur úr línun hliðlægt við augu sem koma fram þegar brosað er breitt (krákufótum) innan fyrstu 6 daganna og sést hámarksárangur á 30. degi. Áhrifin haldast í allt að 4 mánuði eftir inndælingu.

Láréttar línur á enni sem myndast þegar augabrúnum er lyft eins og hægt er

Ráðlagður heildarskammtur er á bilinu 10 til 20 einingar, eftir einstaklingsbundnum þörfum sjúklingsins, og þurfa a.m.k. 3 mánuðir að líða milli meðferða. Eftir blöndun BOCOUTURE er heildarskammti sem nemur 10 til 20 einingum sprautað inn í ennisvöðvann (frontalis muscle) á fimm stungustöðum í lárétttri línu a.m.k. 2 cm fyrir ofan brún augntóttarinnar. Gefnar eru 2, 3 eða 4 einingar á hverjum stungustað.



Yfirleitt dregur úr láréttum línunum á enni sem myndast þegar augabrúnum er lyft eins og hægt er innan 7 daga og sést hámarksárangur á 30. degi. Áhrifin haldast í allt að 4 mánuði eftir inndælingu.

Allar ábendingar

Ef engi áhrif af meðferðinni koma fram innan eins mánaðar frá upphaflegu inndælingunni á að grípa til eftirtalra aðgerða:

- Greina orsakir þess að engin svörun kemur fram, t.d. of líttill skammtur, ófullnægjandi aðferð við inndælingu, hugsanleg myndun hlutleysandi mótefna gegn taugaeitrunu
- Breyta skömmtum með tilliti til greiningar á því hvers vegna síðasta meðferð brást
- Endurskoða mat á því hvort meðferð með botulinum taugaeitri af gerð A er fullnægjandi
- Ef engar aukaverkanir komu fram við upphaflega meðferð er hægt að endurtaka meðferðina að því tilskildu að lágmarksmillibil milli upphaflegrar og endurtekinnar meðferðar sé 3 mánuðir.

Sérstakir sjúklingahópar

Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir úr 3. stigs rannsóknum á notkun BOCOUTURE hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Þar til frekari gögn liggja fyrir um þennan aldurshóp er ekki ráðlagt að nota BOCOUTURE hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Börn

Öryggi og verkun BOCOUTURE við meðferð við lóðréttum línunum milli augabrúna þegar mest er hleypt í brýrnar, línunum hliðlægt við augu sem koma fram þegar brosað er breitt og láréttum línunum á enni sem myndast þegar augabrúnum er lyft eins og hægt er hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Notkun BOCOUTURE hjá börnum er því ekki ráðlögð.

Lyfjagjöf

Allar ábendingar

Blönduð BOCOUTURE lausn er ætluð til inndælingar í vöðva.

Eftir blöndun skal nota BOCOUTURE tafarlaust og einungis til meðferðar í einni meðferðarlotu fyrir hvern sjúkling.

Eftir blöndun er BOCOUTURE lausninni sprautað inn með grannri sæfðri nál (t.d. 30-33 gauge/0,20-0,30 mm í þvermál/13 mm langri). Mælt er með u.þ.b. 0,04 til 0,1 ml inndælingarrúmmáli á hverjum stungustað.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf og förgun hettuglasanna.

Tímabil milli meðferða á ekki að vera minna en 3 mánuðir. Ef meðferðin bregst eða áhrifin minnka við endurtekna meðferð á að beita öðrum meðferðarúræðum.

Lóðréttar línur milli augabrúna þegar mest er hleypt í brýrnar (ennissléttuhrukkur)

Áður en lyfinu er sprautað inn og meðan á því stendur á að þrýsta ákveðið með þumli eða vísifingri fyrir neðan augntóttarbríkina til að koma í veg fyrir að lyfið dreifist um það svæði. Meðan á inndælingu

stendur skal beina nálinni upp á við að miðlínu. Til að draga úr hættu á augnlokssigi á að forðast að gefa lyfið nálægt lyftivöðva efra augnloks (levator palpebrae superioris muscle) og í efri (cranial) hluta brúnarvogavöðvans (orbicularis oculi muscle). Þegar lyfið er gefið með inndælingu í brúnayggglivöðva skal gefa það miðlægt í miðjan vöðvann, a.m.k. 1 cm fyrir ofan beinbrík augntóttarinnar.

Línur hliðlægt við augu sem koma fram þegar brosað er breitt (krákufætur)

Sprauta á lyfinu í brúnarvogavöðvann, rétt undir húð, til að forðast dreifingu BOCOUTURE. Forðast á að sprauta of nálægt stóra kinnvöðvanum (zygomaticus major muscle) til að koma í veg fyrir slapandi vör.

Láréttar línur á enni sem myndast þegar augabrúnum er lyft eins og hægt er

Forðast á að lama neðri vöðvaþræði með því að sprauta BOCOUTURE inn nálægt augntóttarbríkinni, til að draga úr hættu á augabrúnasigi.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Almennar raskanir á vöðvastarfsemi (t.d. vöðvaslensfár, Lambert-Eaton heilkenni).
- Sýking eða bólga á fyrirhuguðum stungustað.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Áður en BOCOUTURE er gefið þarf lækurinn að kynna sér líkamlegt ástand sjúklings og líffæralegar breytingar sem hafa orðið vegna fyrri skurðaðgerða.

Gæta skal varúðar til að tryggja að BOCOUTURE sé ekki dælt inn í blóðæð.

Hafa á í huga að láréttar línur á enni eru ekki einungis breytilegar (dynamic) heldur geta stafað af tapi á teygjugetu húðarinnar (t.d. tengt öldrun eða ljósskemmdum). Í slíkum tilvikum getur verið að sjúklingar svari ekki meðferð með lyfjum sem innihalda botulinum taugaeitur.

Aðgát skal höfð við notkun BOCOUTURE:

- ef um er að ræða einhverjar blæðingarraskanir
- hjá sjúklingum sem fá meðferð með segavarnarlyfjum eða öðrum lyfjum sem geta haft segavarnandi áhrif

Staðbundin og fjarlæg dreifing eituráhrifa

Komið geta fram aukaverkanir vegna inndælinga botulinum taugaeiturs af gerð A á ranga staði sem lama tímabundið nærliggjandi vöðvahópa.

Greint hefur verið frá aukaverkunum sem gætu tengst dreifingu botulinum taugaeiturs af gerð A á svæði langt frá stungustað (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem fá lækningalega skammta geta fundið fyrir of miklum vöðvaslappleika.

Tilkynna skal sjúklingum og umönnunaraðilum að tafarlaust skuli haft samband við bráðavakt ef vart verður við kyngingarferfiðleika eða röskun á tali eða öndun.

Undirliggjandi tauga- og vöðvakvillar

Ekki er mælt með inndælingu BOCOUTURE hjá sjúklingum með sögu um ásvelgingu eða kyngingarferfiðleika.

Aðgát skal höfð við notkun BOCOUTURE:

- hjá sjúklingum sem þjást af hreyfitaugahrönnun (amyotrophic lateral sclerosis)
- hjá sjúklingum með aðra sjúkdóma sem valda útlægri röskun á tauga- og vöðvastarfsemi
- í vöðvum þar sem greinilega er vart við slappleika eða rýrningu

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum við notkun lyfja sem innihalda botulinum taugaeitur af gerð A. Ef alvarleg (t.d. bráðaofnæmisviðbrögð) og/eða skyndileg ofnæmisviðbrögð koma fram skal hefja viðeigandi lækni meðferð.

Mótefnamyndun

Sé botulinuseitur notað of oft getur hættan á myndun mótefna aukist, sem getur leitt til þess að meðferðin bregðist (sjá kafla 4.2).

Hægt er að lágmarka líkur á mótefnamyndun með því að dæla inn minnsta virka skammtinum með tilgreindum lágmarkstíma á milli inndælinga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Fræðilegur möguleiki er á því að áhrif botulinum taugaeiturs magnist við notkun amínóglýkósíða sýklalyfja eða annarra lyfja sem trufla flutning um taugar og vöðva, t.d. vöðvaslakandi lyfja af tubocuraringerð.

Því þarf að sýna sérstaka aðgát við samhliðanotkun BOCOUTURE og amínóglýkósíða eða spectinomycíns. Gæta skal varúðar við notkun útlægra vöðvaslakandi lyfja og draga úr upphafsskammti vöðvaslakandi lyfs ef á þarf að halda eða nota lyf með meðallangan verkunartíma eins og vekúróníum eða atrakúríum frekar en lyf með langvarandi verkun.

4-amínókínólín geta dregið úr áhrifum BOCOUTURE.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun botulinum taugaeiturs af gerð A á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Þess vegna á ekki að nota BOCOUTURE á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og ef hugsanlegur ávinningur réttlætir áhættu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort botulinum taugaeitur af gerð A berst í brjóstamjólk. Þess vegna skal ekki nota BOCOUTURE samhliða brjóstgjöf.

Frjósemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun botulinum taugaeiturs af gerð A. Engin skaðleg áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra greindust í kanínum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

BOCOUTURE hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að forðast akstur og þátttöku í öðrum verkefnum sem geta hugsanlega verið hættuleg ef þróttleysi, vöðvaslappleiki, sundl, sjóntruflanir eða sig á augnlokum koma fram.

4.8 Aukaverkanir

Venjulega koma aukaverkanir fram á fyrstu viku eftir meðferð og eru tímabundnar. Aukaverkanir geta tengst virka efninu, inndælingaraðferðinni eða báðum.

Aukaverkanir óháð ábendingu

Aukaverkanir sem tengjast gjöf lyfsins

Staðbundinn verkur, bólga, náladofi, minnkað snertiskyn, eymsli, þroti, bjúgur, roði, kláði, staðbundin sýking, margúll, blæðing og/eða mar geta komið fram í tengslum við stungu.

Sársauki og/eða kvíði vegna nála geta valdið viðbrögðum í æða- og skreyjutaugum, þar á meðal tímabundnum lágþrýstingi með einkennum, ógleði, eyrnasuði og yfirliði.

Aukaverkanir lyfjaflokksins, botulinum taugaeiturs af gerð A

Meðal lyfjafræðilegra áhrifa sem búið er við af völdum botulinum taugaeiturs af gerð A er staðbundið máttleysi í vöðvum.

Augnokssig (blepharoptosis), sem getur tengst inndælingaraðferðinni, tengist lyfjafræðilegri verkun BOCOUTURE.

Eiturdreifing

Við meðferð við öðrum ábendingum með botulinum eitri hefur örsjaldan verið greint frá aukaverkunum er tengjast dreifingu eiturs langt frá íkomustað, með einkennum sem samrýmast áhrifum botulinum taugaeiturs af gerð A (of miklum vöðvaslappleika, kyngingartregðu og ásvelgingarlungnabólgu, stundum með banvænum afleiðingum) (sjá kafla 4.4). Ekki er hægt að útiloka að slíkar aukaverkanir komi fram við notkun BOCOUTURE.

Ofnæmisviðbrögð

Mjög sjaldan hefur verið greint frá alvarlegum og/eða skyndilegum ofnæmisviðbrögðum þ.m.t. bráðaofnæmi, sermissótt, ofsakláða, bjúg í mjúkvef og mæði. Greint hefur verið frá sumum þessara aukaverkana eftir notkun hefðbundinnar botulinum taugaeiturfléttu af gerð A, annaðhvort einnar sér eða ásamt öðrum lyfjum sem vitað er að valda svipuðum viðbrögðum.

Aukaverkanir við klínísku notkun

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun BOCOUTURE. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Lóðréttar línur milli augabrúna þegar mest er hleypt í brýrnar (ennissléttuhrukkur)

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Berkjubólga, nefkoksbólga, influensulík veikindi	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Algengar
Augu	Bjúgur á augnlokum, augnlokssig, þokusýn	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Kláði, hnútar í húð, augabrúnasig	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Mephisto einkenni (hliðlæg lyfting augabrúna)	Algengar
	Vöðvakippir, vöðvakrampi, ósamhverft andlit (ósamhverfar augabrúnir)	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Margúll á stungustað, verkur á stungustað, (staðbundin) eymsli, þreyta, óþægindi (þyngslatilfinning í augnloki/augabrún)	Sjaldgæfar
Æðar	Margúll	Sjaldgæfar

Línur hliðlægt við augu sem koma fram þegar brosað er breitt (krákuætur)

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Augu	Bjúgur á augnlokum, augnþurrkur	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Margúll á stungustað	Algengar

Línur í efri hluta andlits

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Skert snertiskyn	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Margúll á stungustað, verkur á stungustað, roði á stungustað, óþægindi (þyngslatilfinning í enni)	Algengar
Augu	Augnlokssig, augnþurrkur	Algengar
Húð og undirhúð	Augabrúnasig	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Ósamhverft andlit, Mephisto einkenni (hliðlæg lyfting augabrúna)	Algengar
Meltingarfæri	Ógleði	Algengar

Reynsla eftirmarkaðssetningu lyfsins

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir, með óþekktri tíðni, við notkun BOCOUTURE eftir markaðssetningu lyfsins, óháð ábendingu:

Líffæraflokkur	Aukaverkun
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð svo sem þroti, bjúgur (einnig langt frá stungustað), hörundsroði, kláði, útbrot (staðbundin og útbreidd) og mæði
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvarýrnun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Flensulík einkenni

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni ofskömmunar

Auknir skammtar af botulinum taugaeitri af gerð A geta valdið verulegri lömum í taugum og vöðvum fjarri stungustað ásamt ýmsum einkennum. Einkenni geta m.a. verið almennur slappleiki, lokbrá, tvísýni, öndunarerfiðleikar, talerfiðleikar, lömum í vöðvum öndunarfæra eða kyngingarerfiðleikar sem geta valdið ásvelgingarlungnabólgu.

Viðbrögð við ofskömmun

Við ofskömmun skal hafa læknisfræðilegt eftirlit með einkennum verulegs vöðvaslappleika eða vöðvalömunar. Meðferð samkvæmt einkennum getur verið nauðsynleg. Þörf getur verið fyrir öndunaraðstoð ef lömum á vöðvum í öndunarfærum kemur fram.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur vöðvaslakandi lyf með útlæga verkun, ATC-flokkur: M03AX01.

Botulinum taugaeitur af gerð A blokkar kólnirvirka boðmiðlun við taugavöðvamót með því að hamla losun acetýlkólíns. Taugaendar við taugavöðvamót sýna ekki lengur svörun við taugaboðum og komið er í veg fyrir seytingu taugaboðefnis við hreyfiendaplötur (motor endplates) (efnafræðileg aftaugun). Flutningur taugaboða hefst á ný þegar nýir taugaendar myndast og tengjast aftur hreyfiendaplötum.

Verkunarháttur

Lýsa má verkunarhætti botulinum taugaeiturs af gerð A á kólínvirka taugaenda sem fjórskiptu ferli sem tekur m.a. til eftirfarandi skrefa:

- Binding: Þunga keðja botulinum taugaeiturs af gerð A binst með óvenju mikilli sértækni og sækni við viðtaka sem eingöngu er að finna á kólínvirkum taugaendum.
- Upptaka: Innhverfing frumuhimnu á taugaendum og upptaka eitursins í taugaendann (innfrumun).
- Flutningur: Amínóendi þungu keðju taugaeitursins myndar göng í himnu innfrumunarbólunnar, dísulíðtengin klovna og létta keðja taugaeitursins fer í gegnum göngin inn í umfrymið.
- Verkun: Eftir losun léttu keðjunnar klyfur hún sértækt markpróteinið (SNAP 25) sem er nauðsynlegt fyrir losun acetýlkólíns.

Alger endurheimt á virkni endaplötunnar kemur yfirleitt fram innan 3-4 mánaða eftir inndælingu í vöðva, þegar taugaendar vaxa fram og tengjast hreyfiendaplötunni á ný.

Niðurstöður klínískra rannsókna

Lóðréttar línur milli augabrúna þegar mest er hleypt í brýrnar (ennissléttuhrukkur)

Alls tóku 994 einstaklingar með miðlungi áberandi eða áberandi ennissléttuhrukkur þegar mest var hleypt í brýrnar þátt í rannsóknum á notkun BOCOUTURE við ennissléttuhrukkum. Af þeim fengu 169 þátttakendur (≥ 18 ára) meðferð með BOCOUTURE á aðaltímabili tvíblindu III. stigs lykilrannsóknarinnar með samanburði við lyfleysu og 236 þátttakendur fengu meðferð í opnum framhaldshluta þeirrar rannsóknar (OLEX). Árangur af meðferðinni var skilgreindur sem engar eða vægar hrukkur á 4. þrepa andlitshrukkukvarða að mati rannsakandans í viku 4, þegar mest var hleypt í brýrnar. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktæka verkun af 20 einingum af BOCOUTURE, borið saman við lyfleysu, sem hafði klíníska þýðingu. Heildarárangurshlutfall var 51,5% í hópnum sem fékk BOCOUTURE en 0% í hópnum sem fékk lyfleysu. Engin versnun sást hjá neinum þeirra þátttakenda sem fengu BOCOUTURE í lykilrannsókninni. Þetta var staðfest með meiri fjöldi þeirra sem svöruðu meðferðinni á degi 30 samkvæmt andlitshrukkukvarða þegar mest var hleypt í brýrnar, bæði að mati rannsakandans og sjúklingsins, og var hlutfall þeirra sem svöruðu marktækt hærra meðal sjúklinga sem fengu 20 einingar af BOCOUTURE en meðal þeirra sem fengu lyfleysu.

Greining á undirhópum sýndi að verkun er minni hjá sjúklingum eldri en 50 ára en hjá yngri sjúklingum. Af þessum þátttakendum voru 113 50 ára eða yngri en 56 voru eldri en 50 ára. Verkun er minni hjá körlum en konum. Af þessum þátttakendum voru 33 karlkyns en 136 voru kvenkyns.

Sýnt var fram á meðferðarlegt jafngildi BOCOUTURE og samanburðarlyfsins Vistabel/Botox, sem inniheldur botulinum taugaeitursfléttu af gerð A (onabotulinumtoxinA, 900 kD) í tveimur framskyggnum, fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum ($n=631$) þar sem notaðir voru stakir skammtar (20 og 24 einingar, í þeirri röð). Niðurstöður rannsókna sýndu að verkun og öryggi BOCOUTURE og samanburðarlyfsins eru svipuð hjá sjúklingum með miðlungi áberandi eða áberandi ennissléttuhrukkur þegar lyfin voru notuð með skammtahlutfallinu 1:1 (sjá kafla 4.2).

Sýnt hefur verið fram á langtíma öryggi við meðferð við ennissléttuhrukkum með endurteknum skömmtum (20 einingum) í III. stigs rannsókn, á meðferðartímabili sem nam allt að tveimur árum með allt að 8 inndælingarlotum í röð (MRZ 60201-0609, $n=796$) [Rzany *et al.*, 2013].

Línur hliðlægt við augu sem koma fram þegar brosað er breitt (krákufætur)

Í III. stigs rannsókn fengu 111 þátttakendur með miðlungi áberandi eða áberandi línur hliðlægt við augu þegar brosað var breitt (krákufætur) meðferð í eina meðferðarlotu með 12 einingum af BOCOUTURE eða lyfleysu á hvorri hlið (hægra/vinstra augnsvæði), með samanburði milli inndælingar á 3 og 4 stungustöðum. Árangur af meðferðinni var skilgreindur sem bæting um a.m.k. eitt þrep á 4. þrepa kvarða að mati óháðs matsaðila í viku 4, út frá stöðluðum stafrænum myndum sem teknar voru af hvoru augnsvæði þegar brosað var breitt og bornar saman við upphafsmyndir. Bæði inndæling á 3 stungustöðum og inndæling á 4 stungustöðum reyndust betur en inndæling lyfleysu. Við inndælingu á 3 stungustöðum var árangurshlutfall 69,9% í hópnum sem fékk BOCOUTURE en 21,4%

Í hópnum sem fékk lyfleysu og við inndælingu á 4 stungustöðum var árangurshlutfall 68,7% í hópnum sem fékk BOCOUTURE en 14,3% í hópnum sem fékk lyfleysu. Engin versnun sást hjá neinum þeirra þátttakenda sem fengu BOCOUTURE. Þetta var staðfest með meiri fjöldi þeirra sem svöruðu meðferðinni á degi 30 samkvæmt 4 þrepa kvarða þegar brosað var breitt, bæði að mati rannsakandans og sjúklingsins, og var hlutfall þeirra sem svöruðu marktækt hærra meðal sjúklinga sem fengu 12 einingar af BOCOUTURE en meðal þeirra sem fengu lyfleysu.

Línur í efri hluta andlits

Verkun og öryggi 54 til 64 eininga af BOCOUTURE í samsettri meðferð allra lína í efri hluta andlits (ennissléttuhrukkur, línur hliðlægt við augu og láréttar línur á enni) voru rannsökuð í III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu þar sem 156 einstaklingar tóku þátt. Sjúklingar töldust svara meðferðinni ef þeir voru metnir með engar eða vægar hrukkur þegar augabrúnum var lyft eins og hægt var að mati rannsakandans samkvæmt 5 þrepa kvarða (Merz Aesthetics Scales). Greiningin sýndi fram á tölfræðilega marktækan meðferðarmun og mikla tíðni svörunar við meðferð með BOCOUTURE við ennisléttuhrukkum, línur hliðlægt við augu og láréttum línur á enni, á hverju svæði fyrir sig eða öllum saman:

Alls sýndu 82,9% þátttakenda sem fengu meðferð með BOCOUTURE svörun varðandi ennisléttuhrukkur en enginn þeirra sem fengu lyfleysu svaraði meðferðinni. Svörun varðandi línur hliðlægt við augu sást hjá 63,8% þátttakenda sem fengu meðferð með BOCOUTURE en 2,0% þeirra sem fengu lyfleysu. Alls sýndu 71,4% þátttakenda sem fengu meðferð með BOCOUTURE svörun varðandi láréttar línur á enni en aðeins einn þeirra sem fengu lyfleysu (2,0%) svaraði meðferðinni. Fyrir öll þrjú svæðin saman var tilkynnt um svörun hjá meirihluta þeirra sem fengu meðferð með BOCOUTURE (54,3%) en ekki hjá neinum þeirra sem fengu lyfleysu (0,0%).

Sýnt hefur verið fram á langtíma öryggi og þolun 54 til 64 eininga af BOCOUTURE í framskyggri, opinni III. stigs rannsókn á endurteknum skömmtum á meðferðartímabili sem nam meira en einu ári með 4 inndælingarlotum í röð, hjá alls 125 þátttakendum með miðlungi áberandi eða áberandi línur á efri hluta andlits.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á BOCOUTURE hjá öllum undirhópum barna við vöðvatengdum hrukkum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Almennir eiginleikar virka efnisins

Ekki er hægt að gera hefðbundnar rannsóknir á hvörfum og dreifingu botulinum taugaeiturs af gerð A þar sem virka efnið er notað í svo litlu magni (nokkur þíkógrömm við hverja inndælingu) og það binst kólínvirkum taugaendunum á hraðan og óafturkræfan hátt.

Náttúrulegt botulinum taugaeitur af gerð A er flétta með mikinn mólmasa sem auk taugaeitursins (150 kD) inniheldur önnur prótein sem ekki eru eiturefni, eins og rauðkornakekki (haemagglutinins) og fleiri prótein (non-haemagglutinins). Öfugt við hefðbundnar lyfjasamsetningar sem innihalda botulinum taugaeiturflétta af gerð A inniheldur BOCOUTURE hreint (150 kD) taugaeitur, þar sem það er laust við fléttumyndandi prótein, og inniheldur það þess vegna lítið af framandi próteini. Þau framandi prótein sem eru gefin eru talin vera einn af þeim þáttum sem eiga þátt í afleiddu meðferðarproti.

Komið hefur í ljós að botulinum taugaeitur af gerð A gengst undir afturvirkkan flutning um taugasíma eftir inndælingu í vöðva. Hins vegar hefur ekki orðið vart við afturvirkkan flutning virks botulinum taugaeiturs af gerð A um taugamót inn í miðtaugakerfið við skammta sem hafa þýðingu við meðferð.

Viðtakabundið botulinum taugaeitur af gerð A er innfrumað í taugaenda áður en það nær markefni sínu (SNAP 25) og er síðan brotið niður innan frumu. Frjálsar sameindir botulinum taugaeiturs af gerð A sem hafa ekki bundist kólínvirkum taugaendaviðtökum fyrir taugamót, eru teknar upp í frumur með frumuáti eða frumudrykkju og brotin niður eins og önnur óbundin prótein.

Dreifing virka efnisins hjá sjúklingum

Lyfjahvarfarannsóknir á BOCOUTURE hjá mönnum hafa ekki verið framkvæmdar af framantöldum ástæðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi hvað varðar hjarta og æðar og þarma.

Niðurstöður úr rannsóknum á altækum eiturverkunum BOCOUTURE hjá dýrum eftir endurtekna skammta tengdust fyrst og fremst lyfhrifum þess, þ.e. spennuleysi, lömum og hrörnun vöðva sem dælt var í.

Engin merki voru um staðbundið óþol. Rannsóknir á hugsanlegum skaðlegum áhrifum BOCOUTURE á æxlun sýndu hvorki fram á aukaverkanir hvað varðar frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns kanínum né bein áhrif á þroska fósturs/fósturvísis eða þroska fyrir eða eftir fæðingu hjá rottum og/eða kanínum. Hins vegar jók gjöf BOCOUTURE með mismunandi millibili (daglega eða sjaldnar) í rannsóknum á eiturverkunum á fóstur, í skömmum sem minnkuðu líkamsþyngd mæðra, fjölda fósturláta hjá kanínum og minnkaði líkamsþyngd rottufóstra lítilliga. Samfelld altæk útsetning móður meðan á hinu (óþekkta) viðkvæma ferli líffæramyndunar stendur er ekki endilega forsenda fyrir því að hægt sé að búast við vansköpunarvaldandi áhrifum í þessum rannsóknum. Því voru öryggismörk hvað varðar klíníska meðferð almennt lág með hliðsjón af stórum klínískum skömmum.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á BOCOUTURE með tilliti til eituráhrifa á erfðaefni eða krabbameinsvaldandi áhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Albúmín manna
Súkrósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Blönduð lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C.

Frá örverulegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað án tafar eru geymslutími tilbúinnar lausnar og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og eiga ekki að vera lengri en 24 klukkustundir 2°C til 8°C, nema blöndun hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas (gler af tegund 1) með tappa (brómóbútýl gúmmí) og innsigli (ál).

Pakkningar með 1, 2, 3 eða 6 hettuglösum.

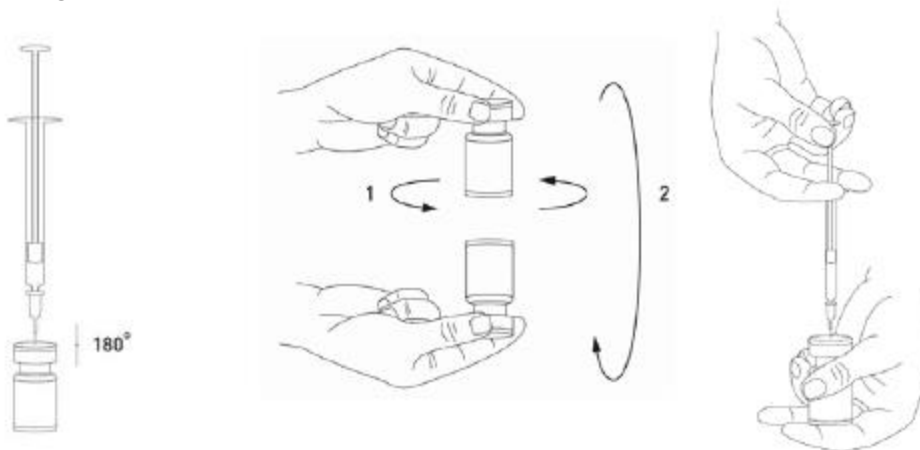
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blöndun

BOCOUTURE er blandað fyrir notkun við 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn. Blöndun og þynningu á að framkvæma samkvæmt leiðbeiningum um góða klíniska starfshætti, sérstaklega með tilliti til smitgátar.

Rétt er að blanda innihald hettuglassins og útbúa sprautuna yfir plastklæddum pappírspurrkum til að taka við hugsanlegum leka. Viðeigandi magn af natríumklóríðlausn er dregið upp í sprautuna. Mælt er með því að nota stutta 20-27 G nál með skálaga oddi við blöndun. Eftir að nálinni er stungið lóðrétt inn í gegnum gúmmítappann, er leysinum dælt varlega í hettuglasið til að forðast froðumyndun. Farga skal hettuglasinu ef leysirinn sogast ekki inn í hettuglasið vegna lofttæmis. Takið sprautuna úr hettuglasinu og blandið BOCOUTURE með leysinum með því að velta/snúa hettuglasinu varlega og hvolfva því - ekki á að hrísta lausnina kröftuglega. Ef þörf krefur skal skilja nálina sem notuð var við blöndun eftir í hettuglasinu og draga magnið sem nota skal af lausninni upp með nýrri dauðhreinsaðri sprautu sem hentar til inndælingar.



Blandað BOCOUTURE er tær, litlaus lausn.

Ekki má nota BOCOUTURE ef blönduð lausnin virðist gruggug eða inniheldur kekki eða agnir.

Hugsanlegar þynningar 50 og 100 eininga af BOCOUTURE eru sýndar í eftirfarandi töflu:

Endanlegur skammtur (einingar / 0,1 ml)	Leysir sem bætt er við (9 mg/ml natríumklóríð (0,9%) stungulyf, lausn)	
	Hettuglas með 50 einingum	Hettuglas með 100 einingum
5 einingar	1 ml	2 ml
4 einingar	1,25 ml	2,5 ml

Farga skal stungulyfi sem geymt hefur verið lengur en 24 klukkustundir og ónotuðu stungulyfi.

Verklag við örugga förgun notaðra hettuglasa, sprautna og efna

Öll ónotuð hettuglös eða leifar af lausn í hettuglasinu og/eða sprautur skal þrýstisjóða. Að öðrum kosti er hægt að gera leifar af BOCOUTURE óvirkar með því að bæta út í þær einhverri eftirtalinna lausna: 70% etanól, 50% ísóprópanól, 0,1% SDS (anjónískt hreinsiefni), þynntri natríumhýdroxíðlausn (0,1 N NaOH) eða þynntri natríumhýpóklórítlausn (a.m.k. 0,1% NaOCl).

Eftir óvirkjun má ekki tæma notuð hettuglös, sprautur eða efni heldur færa í viðeigandi ílát og farga í samræmi við gildandi reglur.

Ráðleggingar vegna óhappa við meðhöndlun botulinum taugaeiturs af gerð A

- Þurrka verður upp lyf sem hellist niður, annaðhvort með því að nota rakadrægt efni vætt í einhverri ofangreindra lausna ef um duftið er að ræða eða með þurru og rakadrægu efni ef um blandað lyf er að ræða.
- Hreinsa skal mengað yfirborð með rakadrægu efni vættu í einhverri ofangreindra lausna og þurrka á eftir.
- Ef hettuglas brotnar skal safna glerbrotunum saman og þurrka lyfið upp eins og lýst er hér að ofan en gæta þess að skera sig ekki.
- Ef lyfið kemst í snertingu við húð skal skola svæðið rækilega með vatni.
- Ef lyfið berst í augu skal skola þau rækilega með vatni eða augnaskolvökva.
- Ef lyfið kemst í snertingu við sár, skurð eða skaddaða húð skal skola rækilega með vatni. Grípa skal til viðeigandi læknisráðstafana í samræmi við skammt.

Fylgja skal þessum leiðbeiningum um notkun, förgun og aðra meðhöndlun að öllu leyti.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

50 einingar: IS/1/21/014/01
100 einingar: IS/1/21/014/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. mars 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. mars 2021.