

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BOCOUTURE, 50 ühikut süstelahuse pulber
BOCOUTURE, 100 ühikut süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

BOCOUTURE, 50 ühikut

Üks viaal sisaldab 50 ühikut kompleksvalkude vaba A-tüüpi botulismitoksiini (150 kD)*.

BOCOUTURE, 100 ühikut

Üks viaal sisaldab 100 ühikut kompleksvalkude vaba A-tüüpi botulismitoksiini (150 kD)*.

* *Clostridium Botulinum* 'i (Halli tüve) kultuurist eraldatud A-tüüpi botulismitoksiin

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber (süste pulber)
Valge pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

BOCOUTURE on näidustatud näo ülaosa kortsude välimuse ajutiseks parandamiseks alla 65-aastastel täiskasvanutel, kui nende kortsude sügavusel on patsiendile oluline psühholoogiliselt kahjustav mõju:

- mõõdukad kuni sügavad vertikaalkortsud kulmude vahel, mis on nähtavad maksimaalsel kulmude kortsutamisel (glabellaarkortsud) ja/või
- mõõdukad või sügavad lateraalsed silmaümbruskortsud, mis on nähtavad maksimaalsel naeratamisel (nn kanavarbad) ja/või
- mõõdukad või sügavad lauba horisontaalkortsud, mis on nähtavad maksimaalsel kontraktsioonil.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tulenevalt ühikute erinevusest tugevuse määramisel ei ühildu BOCOUTURE ühikannused teiste A-tüüpi botulismitoksiini preparaatide kohta antud annustega.

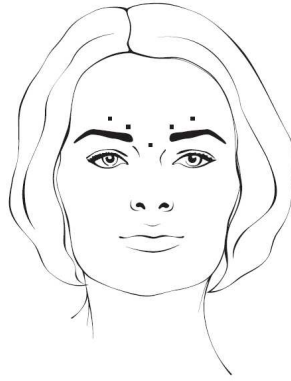
Lisateavet BOCOUTURE'i ja tavapärase (900 kD) A-tüüpi botulismitoksiini kompleksi võrdlevate kliiniliste uuringute kohta vt lõik 5.1.

Üldine teave

BOCOUTURE'i võivad manustada üksnes A-tüüpi botulismitoksiini manustamise osas vastava kvalifikatsiooniga ning vajaliku kogemusega arstid.

Annustamine

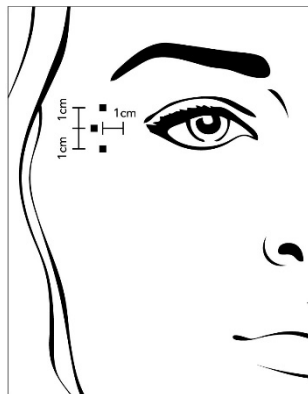
Maksimaalsel kulmukortsutamisel nähtavad kulmudevahelised vertikaalkortsud (glabellaarkortsud)
BOCOUTURE'i manustamiskõlblikuks muudetud lahust süstitakse 4 ühikut igasse süste kohta viiest: kaks sütet kumbagi kortsutajalihasesse (*mm. corrugator*) ja üks süste salelihasesse (*m. procerus*), mis vastab standardannusele 20 ühikut. Arst saab annust suurendada 30 ühikuni vastavalt patsiendi individuaalsele vajadusele, jättes ravikordade vahele vähemalt 3-kuulised intervallid.



Paranemine maksimaalse kulmukortsutuse korral nähtavate kulmudevaheliste vertikaalkortsude (glabellaarkortsude) välimuses toimub tavaliselt 2...3 päevaga, maksimaalset toimet täheldatakse 30. päeval. Toime kestab kuni 4 kuud pärast süstet.

Maksimaalsel naeratamisel nähtavad lateraalsed silmaümbruskortsud (nn kanavarbad)

BOCOUTURE'i manustamiskõlblikuks muudetud lahust süstitakse 4 ühikut bilateraalselt kõigisse 3 süstekohta. Üks süstekoht asub ligikaudu 1 cm lateraalsemal luulisest silmakoopa servast. Teised kaks süstekohta asuvad ligikaudu 1 cm ülevalpool ja allpool esimest süstekohta.

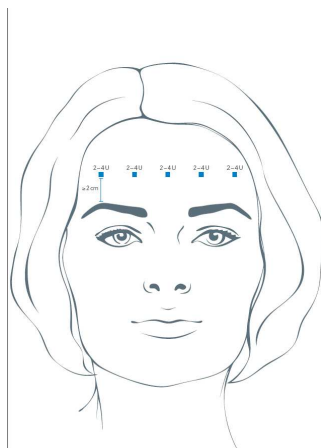


Soovitatav standardne koguanus ühe ravikorra kohta on 12 ühikut ühe näo poole kohta (üldine koguanus: 24 ühikut).

Paranemine maksimaalsel naeratamisel nähtavate lateraalsete silmaümbruskortsude (nn kanavarvaste) välimuses toimub enamasti esimese 6 päevaga, maksimaalset toimet täheldatakse 30. päeval. Toime kestab kuni 4 kuud pärast süstet.

Maksimaalsel kontraktsioonil nähtavad lauba horisontaalkortsud

Soovitatav koguanus on vahemikus 10...20 ühikut vastavalt patsiendi individuaalsele vajadusele, jättes ravikordade vahele vähemalt 3-kuulised intervallid. BOCOUTURE'i manustamiskõlblikuks muudetud lahust süstitakse koguanus 10...20 ühikut otsmikulihasesse (*m. frontalis*) 5 horisontaalselt joondatud süstekohta vähemalt 2 cm silmakoopa servast kõrgemal. Ühte süstekohta süstitakse vastavalt 2 ühikut, 3 ühikut või 4 ühikut.



Paranemine maksimaalsel kontraktsioonil nähtavate lauba horisontaalkortsude välimuses toimub tavaliselt 7 päevaga, maksimaalset toimet täheldatakse 30. päeval. Toime kestab kuni 4 kuud pärast süstet.

Kõik näidustused

Kui ravitoime puudub ühe kuu jooksul pärast esmakordset süstimist, tuleb kasutusele võtta järgmised meetmed:

- Analüüsida ravile mitteallumise põhjust, nt liiga väike annus, halb süstimistehnika, võimalik neurotoksiini neutraliseerivate antikehade teke
- Kohandada annust vastavalt viimase ravi ebaõnnestumise analüüsi tulemusele
- Vaadata üle, kas A-tüüpi botulismi neurotoksiini kasutamine on patsiendile sobiv ravi
- Kui esmakordse raviga ei tekkinud kõrvaltoimeid, võib ravi korrata minimaalse intervalliga 3 kuud esmakordse ja korduva ravi vahel.

Patsientide erirühmad

BOCOUTURE'i kasutamise kohta üle 65-aastastel patsientidel on kliinilisi andmeid III faasi uuringutest piiratud hulgal. Kuni antud vanuserühma kohta ei ole saadud rohkem andmeid, ei ole BOCOUTURE'i soovitatav kasutada üle 65-aastastel patsientidel.

Lapsed

BOCOUTURE'i ohutust ja efektiivsust maksimaalsel kulmukortsutamisel nähtavate kulmudevaheliste vertikaalkortsude, maksimaalsel naeratamisel nähtavate lateraalsete silmaümbruskortsude ja maksimaalsel kontraktsioonil nähtavate lauba horisontaalkortsude ravis ei ole alla 18-aastastel lastel ja noorukitel uuritud. Seega ei ole BOCOUTURE'i soovitatav lastel kasutada.

Manustamisviis

Kõik näidustused

Manustamiskõlblikuks muudetud BOCOUTURE on mõeldud lihasesiseseks süstimiseks.

BOCOUTURE tuleb ära kasutada kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja seda tohib kasutada ainult üheks ravikorraks ühel patsiendil.

Manustamiskõlblikuks muudetud BOCOUTURE süstitakse peene steriilse nõela abil (nt 30...33 G nõel/0,20...0,30 mm diameeter/13 mm pikkus). Soovitatav süstitav maht ühe süstekoha kohta on ligikaudu 0,04...0,1 ml.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja vialide hävitamise juhised vt lõik 6.6.

Kahe ravi vaheline intervall peab olema vähemalt 3 kuud. Ravi ebaõnnestumisel või kui toime nõrgeneb korduval süstimisel, tuleb kasutada teisi ravimeetodeid.

Maksimaalsel kulmukortsutamisel nähtavad kulmudevahelised vertikaalkortsud (glabellaarkortsud)

Enne süstet ja süste ajal tuleb pöidla või nimetissõrmega avaldada tugevat survet silmakooa serva all, et vältida lahuse difusiooni sellesse piirkonda. Süstimise ajal tuleb säilitada nõela joendus üles ja mediaalsele. Vähendamaks blefarooptoosi riski tuleb vältida süstimist ülalautõsturi (*m. levator palpebrae superioris*) läheduses ja silmasõõrlihase (*m. orbicularis oculi*) koljuosasse. Süsted kulmukortsutaja lihasesse (*m. corrugator*) tuleb teha lihase mediaalses osas ja lihaskõhu keskosas, see on silmakooa luulisest servast vähemalt 1 cm kõrgemal.

Maksimaalsel naeratamisel nähtavad lateraalsed silmaümbruskortsud (nn kanavarbad)

Süste tuleb teha intramuskulaarselt silmasõõrlihasesse (*m. orbicularis oculi*) vahetult pärisnaha alla, et vältida BOCOUTURE'i difusiooni. Et vältida huule ptoosi, tuleb hoiduda süstimisest liiga lähedale suurele sarnalihasele (*m. zygomaticus major*).

Maksimaalsel kontraktsioonil nähtavad lauba horisontaalkortsud

Et vähendada kulmu ptoosi riski, tuleb hoiduda alumiste lihaskiudude paralüüsimisest BOCOUTURE'i süstimisel silmakooa serva lähedal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Lihaskiivsuse üldised häired (nt *myasthenia gravis*, Lamberti-Eatoni sündroom).
- Infektsioon või põletik planeeritaval süstekohal.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine teave

Enne BOCOUTURE'i manustamist peab arst tutvuma patsiendi anatoomia ja selle võimalike muutustega eelnevate kirurgiliste operatsioonide tõttu.

Tuleb olla hoolikas, et mitte süstida BOCOUTURE'i veresoonde.

Tuleb arvestada sellega, et lauba horisontaalkortsud ei pruugi alati olla vaid dünaamilised, vaid võivad olla tingitud ka naha elastsuse kadumisest (nt seotud vananemise või valguskahjustusega). Sellistel juhtudel ei pruugi ravi botulismitoksiiniga anda tulemusi.

BOCOUTURE'i tuleb kasutada ettevaatusega:

- mis tahes tüüpi veritsushäirete esinemisel
- patsientidel, kes saavad antikoagulantravi või teisi ravimeid, millel võib olla antikoaguleeriv toime.

Lokaalselt ja kaugemale levinud toksiini toime

Võivad tekkida kõrvaltoimed, mille põhjuseks on A-tüüpi botulismi neurotoksiini manustamine süstekohast kaugemale, mille tagajärjel tekib ajutine paralüüs lähedalasuvates lihasrühmades.

On teateid ka kõrvaltoimete kohta, mida võib seostada A-tüüpi botulismitoksiini süstekohast eemale levimisega (vt lõik 4.8).

Raviannuseid saanud patsiendid võivad kogeda liigset lihasnõrkust.

Patsiente või hooldajaid tuleb teavitada, et neelamisraskuste, kõne- või hingamishäirete tekkimisel peavad nad kohe otsima arstiabi.

Olemasolevad neuromuskulaarsed häired

BOCOUTURE'i ei ole soovitatav süstida patsientidele, kellel on esinenud aspiratsiooni või neelamishäireid.

BOCOUTURE'i tuleb kasutada ettevaatusega:

- amüotroofse lateraalskleroosiga patsientidel
- mõne teise perifeerset neuromuskulaarset häiret põhjustava haigusega patsientidel
- lihastes, milles on selgelt väljendunud nõrkus või atroofia

Ülitundlikkusreaktsioonid

A-tüüpi botulismi neurotoksiini preparaatide kasutamisel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Kui tekivad tõsised (nt anafülaktilised reaktsioonid) ja/või kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, tuleb rakendada sobivat ravi.

Antikehade moodustumine

Liiga sagedane annustamine võib suurendada riski antikehade tekkeks, mis võib põhjustada ravi ebaõnnestumist (vt lõik 4.2).

Võimalikku antikehade teket saab minimeerida, süstides patsiendile väikseima efektiivse annuse ettenähtud minimaalsete süstetevaheliste intervallidega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Teoreetiliselt võivad botulismi neurotoksiini toimet tugevdada aminoglükosiidantibiootikumid või teised ravimid, mis mõjutavad neuromuskulaarset ülekannet, nt tubokurariini tüüpi lihasrelaksandid.

Seetõttu nõuab BOCOUTURE'i kasutamine samaaegselt aminoglükosiidantibiootikumide või spektinomütsiiniga ettevaatust. Perifeerseid lihaslõõgasteid tuleb kasutada ettevaatusega, langetades vajadusel relaksandi algannust või kasutades pikaajalise toimega ravimite asemel vahepealse toimeajaga aineid, nagu vekuroonium või atrakuurium.

BOCOUTURE'i toimet võivad vähendada 4-aminokiniinid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

A-tüüpi botulismi neurotoksiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Seetõttu ei tohi BOCOUTURE'i kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik ja kui oodatav kasu õigustab riski.

Imetamine

Ei ole teada, kas A-tüüpi botulismi neurotoksiin eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi BOCOUTURE'i rinnaga toitmise ajal kasutada.

Fertiilsus

A-tüüpi botulismi neurotoksiini kasutamise kohta puuduvad kliinilised andmed. Küülikutel ei täheldatud kõrvaltoimeid ei isas- ega emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

BOCOUTURE mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidele tuleb selgitada, et kui neil esineb jõuetus, lihasnõrkus, pearinglus, nägemishäired või silmalau vaje, siis peavad nad vältima sõiduki juhtimist või muid potentsiaalselt ohtlikke tegevusi.

4.8 Kõrvaltoimed

Tavaliselt ilmnevad kõrvaltoimed esimese nädala jooksul alates ravi algusest ja on oma olemuselt ajutised. Kõrvaltoimed võivad olla tingitud toimeainest, süstimisprotseduurist või mõlemast.

Näidustusest sõltumatud kõrvaltoimed

Manustamisega seotud kõrvaltoimed

Süstimisega võivad kaasneda paikne valu, põletik, paresteesia, hüpesteesia, tundlikkus, paistetused, turse, nahapunetus, sügelus, paikne nakkus, hematoom, veritsus ja/või verevalumid.

Nõelatorkega seotud valu ja/või ärevus võivad põhjustada vasovagaalreaktsioone, sh mööduvat sümptomaatilist vererõhu langust, iiveldust, tinnitust ja minestust.

A-tüüpi botulismitoksiini ravimiklassi kõrvaltoimed

Paikne lihasnõrkus on üks A-tüüpi botulismitoksiini oodatavatest farmakoloogilistest toimetest. Blefaroptoos, mis võib olla tingitud süstimistehnikast, on seotud BOCOUTURE'i farmakoloogilise toimega.

Toksiini edasilevimine

Teiste botulismitoksiini näidustuste korral on seoses raviga väga harva teatatud kõrvaltoimetest, mis tulenevad toksiini levikust manustamiskohast kaugemale ja põhjustavad sümptomeid, mis vastavad A-tüüpi botulismitoksiini toimetele (äärmine lihasnõrkus, düsfaagia ja aspiratsioonipneumoonia, mis mõnel juhul lõppeb surmaga) (vt lõik 4.4). Selliseid kõrvaltoimeid ei saa täielikult välistada ka BOCOUTURE'i kasutamisel.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Harva on teatatud tõsistest ja/või kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksia, seerumtõbi, urtikaaria, pehmete kudede turse ja düspnoe. Mõnest sellisest reaktsioonist on teatatud pärast tavapärase A-tüüpi botulismitoksiini kompleksi kasutamist kas eraldi või kombinatsioonis teiste ravimitega, mis teadaolevalt võivad põhjustada sarnaseid reaktsioone.

Kõrvaltoimed kliinilise kogemuse jooksul

BOCOUTURE'i kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

Maksimaalsel kulmukortsutamisel nähtavad kulmudevahelised vertikaalkortsud (glabellaarkortsud)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Bronhiit, nasofarüngiit, gripilaadne haigus	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
Silma kahjustused	Silmalau turse, silmalau ptoos, hägune nägemine	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus, nahaalused sõlmekesed, kulmu ptoos	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Mefisto ilme (tõstetud kulmu välisots)	Sage
	Lihastõmbused, lihasspasm, näo asümmeetria (kulmude asümmeetria)	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Hematoom süstekohal, valu süstekohal, (paikne) hellus, väsimus, ebamugavustunne (silmalau/kulmu raskustunne)	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hematoom	Aeg-ajalt

Maksimaalsel naeratamisel nähtavad lateraalsed silmaümbruskortsud (nn kanavarbad)

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Silma kahjustused	Silmalau turse, kuivsilmsus	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Hematoom süstekohal	Sage

Näo ülaosa kortsud

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Hüpesteesia	Sage

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Hematoom süstekohal, valu süstekohal, punetus süstekohal, ebamugavustunne (raskustunne otsmikupiirkonnas)	Sage
Silma kahjustused	Silmalau ptoos, kuivsilmsus	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kulmu ptoos	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Näo asümmeetria, Mefisto ilme (tõstetud kulmu välisots)	Sage
Seedetrakti häired	Iiveldus	Sage

Turuletulekujärgne kogemus

Turuletulekujärgselt on BOCOUTURE'i kasutamisel sõltumata näidustusest teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest teadmata esinemissagedusega:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, nagu paistetus, turse (ka süstekohast eemal), nahapunetus, kihelus, lööve (paikne ja üldine) ning õhupuudus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihastroofia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripilaadsed sümptomid

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

A-tüüpi botulismi neurotoksiini suuremad annused võivad põhjustada tugeva neuromuskulaarse paralüüsi süstekohast eemal mitmesuguste sümptomitega. Sümptomid võivad hõlmata üldist nõrkust, ptoosi, kahelinägemist, hingamisraskust, kõnehäireid, hingamislihaste halvatust või neelamisraskust, mis võib põhjustada aspiratsioonipneumooniat.

Abinõud üleannustamise korral

Üleannustamise korral tuleb patsienti meditsiiniliselt jälgida liigse lihasnõrkuse või lihasparalüüsi sümptomite suhtes. Vajalik võib olla sümptomaatiline ravi. Hingamislihaste halvatuse tekkimisel võib olla vaja hingamist abistada (juhitav hingamine).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised perifeerse toimega müorelaksandid, ATC-kood: M03AX01

A-tüüpi botulismi neurotoksiin blokeerib kolinergilise neuromuskulaarse ülekande, pärssides atsetüülkoliini vabanemist. Neuromuskulaarsel ülekandel ei vasta närvilõpmed enam närviimpulssidele ja neurotransmitteri sekretsioon mootorsetel lõpp-plaatidel on pärsitud (keemiline denervatsioon). Impulsiülekande paranemine toimub uute närvilõpmete moodustumise ja mootorsete lõpp-plaatidega taasühinemise abil.

Toimemehhanism

Mehhanism, mille abil A-tüüpi botulismi neurotoksiin kolinergilistele närvilõpmetele toimet avaldab, kujutab neljaastmelist protsessi järgmiste etappidega:

- Seondumine: A-tüüpi botulismi neurotoksiini raske ahel seondub väga suure selektiivsuse ja afiinsusega ainult kolinergilistes lõpmetes paiknevate retseptoritega.

- Sisenemine: närvilõpme membraani kokkutõmbumine ja toksiini absorptsioon närvilõpmesse (endotsütoos).
- Translokatsioon: neurotoksiini raske ahela amino-ots moodustab põiekesse membraani poori, disulfiidside lõhutakse ja neurotoksiini kerge ahel liigub läbi poori tsütosooli.
- Toime: pärast kerge ahela vabanemist lõikab kerge ahel väga spetsiifiliselt läbi sihtvalgu (SNAP 25), mis on atsetüülkoliini vabanemiseks oluline.

Täielik lõpp-plaatide funktsiooni/impulsiülekanne taastumine toimub harilikult 3...4 kuu jooksul pärast intramuskulaarset süstimist, kui närvilõpmed harunevad ja taasühenduvad lõpp-plaadiga.

Kliiniliste uuringute tulemused

Maksimaalsel kulmukortsutamisel nähtavad kulmudevahelised vertikaalkortsud (glabellaarkortsud)

Kokku 994 patsienti, kellel olid mõõdukad kuni sügavad glabellaarkortsud maksimaalsel kulmukortsutamisel, osalesid BOCOUTURE'i uuringutes kulmudevaheliste verikaalkortsude näidustusel. Neist 169 patsienti (≥ 18 -aastased) said ravi BOCOUTURE'iga III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga olulise uuringu põhiperioodil ja 236 patsienti said avatud ravi sama uuringu jätkuperioodil (*Open-label Extension*, OLEX). Ravi loeti edukaks, kui 4-punktilisel näokortsude skaalal saavutati uurija hinnang „puudub“ või „kerge“ 4. nädalal maksimaalse kulmukortsutamise korral. Uuringus näidati statistiliselt olulist ja kliiniliselt asjakohast efektiivsust 20 ühiku BOCOUTURE'i kasutamisel võrreldes platseeboga. Üldine edukuse määr oli BOCOUTURE'i rühmas 51,5% ja platseebo rühmas 0%. Olulise tähtsusega uuringus ei täheldatud halvenemist ühelgi BOCOUTURE'iga ravitud patsiendil. Seda valideerib suurem ravivastuse saavutanute arv 30. päeval vastavalt näokortsude skaalal maksimaalse kulmukortsutuse korral saadud tulemusele nii uurija kui ka patsiendi hinnangul, mis näitab oluliselt suuremat ravivastuse saavutanute osakaalu 20 ühikut BOCOUTURE'i saanud patsientide seas võrreldes platseeboga.

Alamrühma analüüs näitas, et üle 50-aastastel patsientidel oli efektiivsus väiksem kui noorematel patsientidel. Uuritavatest 113 patsienti olid 50-aastased või nooremad ja 56 patsienti olid üle 50-aastased. Meestel on efektiivsus väiksem kui naistel. Uuritavatest 33 patsienti olid mehed ja 136 patsienti olid naised.

BOCOUTURE'i terapeutilist võrdväarsust võrdlusravimiga Vistabel/Botox, mis sisaldab A-tüüpi botulismitoksiini kompleksi (onabotuliintoksiin A, 900 kD), on näidatud kahes võrdlevas prospektiivses mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus (n=631), kus kasutati ühekordseid annuseid (vastavalt 20 ja 24 ühikut). Uuringutulemused näitasid, et BOCOUTURE'i ja võrdlusravimi efektiivsus ja ohutusprofiil on sarnased mõõdukate kuni sügavate glabellaarkortsudega patsientidel, kui annustamisel kasutati konversioonisuhet 1:1 (vt lõik 4.2).

Pikaajalist ohutust glabellaarkortsude ravimisel korduvate annustega (20 ühikut) on näidatud III faasi uuringus kuni kaheaastase raviperioodi jooksul, kuni 8 järjestikuse süstimistsükli jooksul (MRZ 60201-0609, n=796) [Rzany *et al.*, 2013].

Maksimaalsel naeratamisel nähtavad lateraalsed silmaümbruskortsud (nn kanavarbad)

III faasi uuringus sai 111 patsienti, kellel olid maksimaalsel naeratamisel nähtavad mõõdukad kuni sügavad lateraalsed silmaümbruskortsud (nn kanavarbad), raviks 1 tsükli jooksul kas 12 ühikut BOCOUTURE'i või platseebot ühe näo poole kohta (parema/vasaku silma piirkonda), võrreldes 3 punkti ja 4 punkti süsteskeemi. Ravi loeti edukaks, kui esines vähemalt 1-punktiline paranemine 4-punktilisel hindamiskaalal sõltumatu hindaja poolt 4. nädalal, kasutades standardiseeritud digitaalseid fotosid, mis tehti maksimaalse naeratusega mõlemast silma piirkonnast võrreldes ravieelsega. Nii 3 punkti kui ka 4 punkti süsteskeemi puhul esines paremus võrreldes platseeboga. 3 punkti süsteskeemi korral oli edukuse määr BOCOUTURE'i rühmas 69,9% ja platseebo rühmas 21,4% ning 4 punkti süsteskeemi puhul olid need arvud vastavalt 68,7% ja 14,3%. Halvenemist ei esinenud ühelgi BOCOUTURE'iga ravitud patsiendil. Seda valideerib suurem ravivastuse saavutanute arv 30. päeval 4-punktilise skaala alusel maksimaalsel naeratamisel nii uurija kui ka patsiendi hinnangul, mis näitab oluliselt suuremat ravivastuse saavutanute osakaalu 12 ühikut BOCOUTURE'i ühe silma kohta saanud patsientide seas võrreldes platseeboga.

Näo ülaosa kortsud

54...64 ühiku BOCOUTURE'i efektiivsust ja ohutust näo ülaosa kortsude (glabellaarkortsud, lateraalsed silmaümbruskortsud ja lauba horisontaalkortsud) kombinatsioonravis uuriti platseebokontrolliga III faasi uuringus, mis hõlmas 156 patsienti. Ravivastuse saavutamine defineeriti kui patsiendi skoor „puudub“ või „kerge“ maksimaalsel kontraktsioonil, hinnatuna uurija poolt 5-punktilise Merzi esteetilise skaala (*Merz Aesthetics Scales*) järgi. Analüüs näitas statistiliselt olulist ravierinevust ja suuremat ravivastuse saavutanute arvu BOCOUTURE'i kasutamisel glabellaarkortsude, lateraalsete silmaümbruskortsude ja lauba horisontaalkortsude ravis nii eraldi kui ka kõigi piirkondade kombinatsioonide korral:

Glabellaarkortsude ravis saavutas ravivastuse kokku 82,9% BOCOUTURE'iga ravitud patsientidest, samal ajal platseeborühmas ravivastus puudus. Lateraalsete silmaümbruskortsude puhul täheldati ravivastust kokku 63,8% BOCOUTURE'iga ravitud patsientidest, võrreldes 2,0%-ga platseeborühmas. Lauba horisontaalkortsude ravimisel saavutas ravivastuse kokku 71,4% BOCOUTURE'iga ravitud patsientidest ja ravivastuse saavutas ainult üks platseeborühma patsient (2,0%). Kõigi kolme piirkonna kombinatsiooni korral teatati ravivastusest suuremal osal BOCOUTURE'i rühma patsientidest (54,3%) ja mitte ühelgi platseeborühma patsientidest (0,0%).

54...64 ühiku BOCOUTURE'i pikaajalist ohutust ja talutavust on näidatud prospektiivses avatud korduvannuse III faasi uuringus rohkem kui üheaastase raviperioodi jooksul 4 järjestikuse ravitsükli puhul kokku 125 patsiendil, kellel on mõõdukad kuni sügavad näo ülaosa kortsud.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama BOCOUTURE'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta dünaamiliste (lihastööst põhjustatud) kortsude ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Toimeaine üldised omadused

Klassikalisi kineetilisi ja jaotumise uuringuid ei ole võimalik A-tüüpi botulismi neurotoksiiniga läbi viia, sest toimeainet manustatakse nii väikestes kogustes (pikogrammides süste kohta) ja see seondub kiiresti ning pöördumatult kolinergiliste närvilõpmetega.

Ehe A-tüüpi botulismitoksiin on kõrge molekulaarmassiga kompleks, mis lisaks neurotoksiinile (150 kD) sisaldab ka teisi mittetoksilisi valke, nagu hemaglutiniiniid ja mitte-hemaglutiniiniid. Vastupidiselt tavapärasest A-tüüpi botulismitoksiini kompleksi sisaldavatele ravimitele sisaldab BOCOUTURE puhast kompleksvalkude vaba 150 kD neurotoksiini ja on seega väikse võõrvalkude sisaldusega. Manustatavate võõrvalkude sisaldust peetakse üheks teguriks sekundaarses ravivastuse puudumises.

Tõestatud on A-tüüpi botulismi neurotoksiini allumine vastassuunalisele aksonitranspordile lihasesisese süste järgselt. Samas ei ole leitud aktiivse A-tüüpi botulismi neurotoksiini retrograadset transporti läbi sünapsi kesknärvisüsteemi terapeutiliselt asjakohaste annuste puhul.

Retseptoriga seotud A-tüüpi botulismi neurotoksiin endotsüteerub närvilõpmesse, jõuab siis sihtmärgini (SNAP 25) ja laguneb siis raku sees. Vabad ringlevad A-tüüpi botulismi neurotoksiini molekulid, mis ei ole seotud närvilõpmete presünaptiliste kolinergiliste retseptoritega, fagotsüteeritakse või pinotsüteeritakse ning lagundatakse nagu iga teine vaba ringlev valk.

Toimeaine jaotumine patsientides

Farmakokineetilisi uuringuid BOCOUTURE'iga ei ole eespool toodud põhjustel inimestel läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kardiovaskulaarse ja intestinaalse farmakoloogilise ohutuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutest saadud tulemused BOCOUTURE'i süsteemse toksilisuse kohta pärast intramuskulaarset süstimist loomadel olid peamiselt seotud ravimi farmakodünaamilise toimega, st atoonia, parees ja atroofia süstitud lihases.

Paiksele talumatusele viitavaid tunnuseid ei täheldatud. BOCOUTURE'i reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei täheldatud kõrvaltoimeid ei isas- ega emasloomade viljakusele küülikutel ega ka otsesest toimet embrüo-loote või pre- ja postnataalsele arengule rottidel ja/või küülikutel. Siiski suurendas embrüotoksilisuse uuringutes BOCOUTURE'i manustamine erinevate intervallidega (igapäevane või harvem) annusetasemel, mis kutsus esile emaslooma kehamassi vähenemise, abortide arvu küülikutel ja mõnevõrra vähendas loote kehamassi rottidel. Nende uuringute järgi ei saa kindlalt järeldada, et emasloomade püsiv süsteemne kokkupuude organogeneesi tundlikus faasis (teadmata) avaldab teratogeenset toimet. Sellele vastavalt on ohutuspiirid kliinilise ravi puhul suurte kliiniliste annustega võrreldes madalad.

BOCOUTURE'iga ei ole tehtud genotoksilisuse ega kantserogeensuse uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Humaanalbumiin
Sahharoos

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal (I tüüpi klaas) bromobutüülkummist korgiga, võltsimiskindla alumiiniumist ümbrisega.

Pakendi suurused: 1, 2, 3 või 6 viaali.

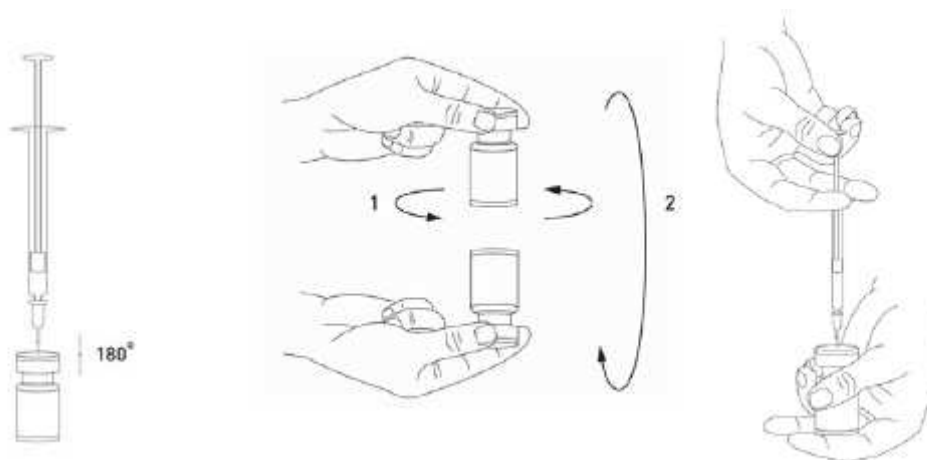
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmine

Enne süstimist muudetakse BOCOUTURE manustamiskõlblikuks 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses. Manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb järgida head kliinilist tava, eriti aseptika osas.

Hea tava on muuta viaali sisu manustamiskõlblikuks ja valmistada süstal ette plastkattega paberrätiku kohal, et vältida ravimi maha tilkumist. Süstlasse tõmmatakse õige kogus naatriumkloriidi lahust. Ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks on soovitatav kasutada 20...27 G lühikest viltulõigatud otsaga nõela. Kui nõel on vertikaalselt sisestatud läbi kummikorgi, süstitakse lahusti ettevaatlikult viaali, püüdes ära hoida vahu tekkimist. Kui vaakum ei tõmba lahustit viaali, tuleb viaal ära visata. Süstal tuleb eemaldada viaali küljest ja BOCOUTURE tuleb segada lahustiga, viaali ettevaatlikult keerates ja ümber/tagurpidi pöörates – viaali ei tohi jõuliselt loksutada. Vajadusel võib manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutatud nõel jääda viaali ning vajalik kogus lahust tõmmatakse uude steriilsesse süstlasse sobivasse süstlasse.



Manustamiskõlblikuks muudetud BOCOUTURE on selge värvitu lahus.

BOCOUTURE'i ei tohi kasutada, kui manustamiskõlblikuks muudetud lahus on hägune või sisaldab helbeid või tahkeid osakesi.

Võimalikud lahjendused BOCOUTURE'i 50 ja 100 ühikut sisaldava süstelahuse pulbri kasutamisel on toodud järgnevas tabelis:

Saadav annus (ühikutes 0,1 ml kohta)	Lisatava lahusti hulk (9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus)	
	50 ühikuga viaal	100 ühikuga viaal
5 ühikut	1 ml	2 ml
4 ühikut	1,25 ml	2,5 ml

Kasutamata või kauem kui 24 tundi hoitud süstelahus tuleb hävitada.

Kasutatud viaalide, süstalde ja materjalide ohutu hävitamine

Kõik kasutamata viaalid või allesjäänud lahus viaalis ja/või süstaldes tuleb autoklaavida. Teise võimalusena saab kasutamata BOCOUTURE'i inaktiveerida, lisades ühte järgmistest lahustest: 70% etanool, 50% isopropanool, 0,1% SLS (anioondetergent), lahjendatud naatriumhüdroksiidi lahus (0,1 N NaOH) või lahjendatud naatriumhüpokloriti lahus (vähemalt 0,1% NaOCl).

Pärast inaktiveerimist ei tohi kasutatud viaale, süstlaid ja materjale tühendada, need tuleb ära visata vastavatesse nõudesse ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Soovitused mis tahes juhtumite puhuks A-tüüpi botulismitoksiini käsitlemisel

- Igasugune maha läinud materjal tuleb kokku koguda, kasutades selleks kas imavat materjali, mis on immutatud mõne eespool loetletud lahusega (pulbri kogumiseks) või kuiva imavat materjali (manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kogumiseks).
- Saastunud pinnad tuleb puhastada mõne eespool loetletud lahusega immutatud imava materjaliga ning seejärel kuivatada.
- Viaali purunemisel tuleb jätkata samuti nagu eespool kirjeldatud ning pühkida klaasitükid ja tootejäägid kokku, vältides naha vigastamist.
- Kokkupuutel nahaga tuleb seda kohta põhjalikult rohke veega loputada.
- Ravimi sattumisel silma tuleb hoolikalt silma rohke vee või silmaloputusvedelikuga loputada.
- Ravimi sattumisel haavale, naha sisselõikesse või nahakahjustusse tuleb nahka hoolikalt rohke veega loputada. Tuleb rakendada organismi viidud annusele vastavaid meditsiinilisi abinõusid.

Seda kasutamise-, käsitlemise- ja hävitamisjuhendit tuleb hoolikalt järgida.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
P.O. Box 11 13 53
60048 Frankfurt/Main
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

50 ühikut: 1015820
100 ühikut: 1015920

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.01.2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2021