ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20210087/85
Разрешение № 70398-9 05-11-2025
ВЗИМАМР
Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БОКОТЮР 50 единици прах за инжекционен разтвор
БОКОТЮР 100 единици прах за инжекционен разтвор

BOCOUTURE 50 units powder for solution for injection
BOCOUTURE 100 units powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

БОКОТЮР 50 единици
Един флакон съдържа 50 единици ботулинов токсин тип А (*Botulinum toxin type A*) (150 kD), без комплексообразуващи протеини*.

БОКОТЮР 100 единици
Един флакон съдържа 100 единици ботулинов токсин тип А (*Botulinum toxin type A*) (150 kD), без комплексообразуващи протеини*.

* *Ботулинов токсин тип А, пречистен, от култури на Clostridium Botulinum (щам Hall)*

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор (прах за инжекция)
Бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

БОКОТЮР е показан за временно подобрение на външния вид на бръчки в горната част на лицето при възрастни пациенти на възраст под 65 години, когато изразеността на тези бръчки има важно психологическо въздействие върху пациента:

- умерени до дълбоки вертикални бръчки между веждите, видими при максимално смръщване (глабеларни гънки) и/или,
- умерени до дълбоки странични периорбитални бръчки, видими при максимална усмивка (тип „пачи крак") и/или,
- умерени до дълбоки хоризонтални бръчки на челото, видими при максимално повдигане на веждите.

4.2 Дозировка и начин на приложение

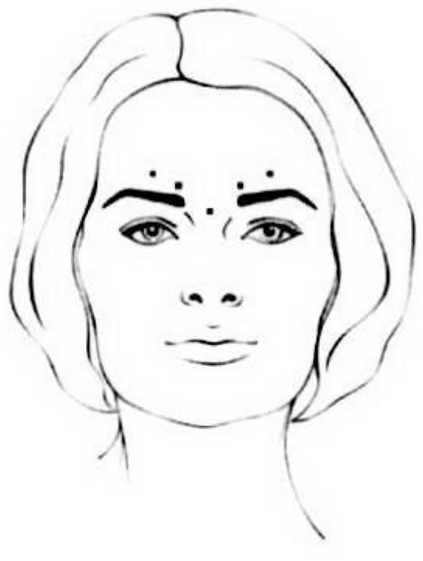
Поради разлики в активността на приложените единици, дозите (в единици) за БОКОТЮР не са взаимнозаменяеми с тези на други лекарствени продукти на базата на ботулинов токсин тип А.

За подробна информация относно клиничните проучвания с БОКОТЮР в сравнение със стандартния ботулинов токсин тип А комплекс (900 kD), вижте точка 5.1.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

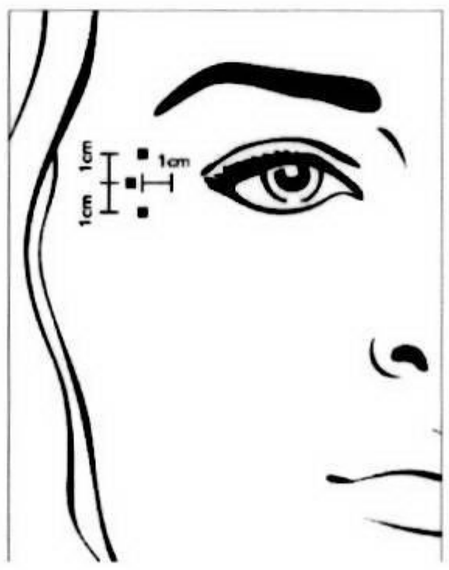
Общи
БОКОТЮР може да се прилага единствено от лекари с подходяща квалификация и необходимия опит в приложението на ботулинов токсин тип А.

Дозировка
Вертикални бръчки между веждите, видими при максимално смръщване (глабеларни гънки)
Приготвеният БОКОТЮР в доза от 4 единици се прилага във всяко от 5-те инжекционни места: две инжекции във всеки мускул коругатор (*corrugator*) и една инжекция в мускул процерус (*procerus*), което отговаря на обща доза от 20 единици. Дозата може да бъде увеличена от лекаря до 30 единици, ако това се налага от индивидуалните нужди на пациента, като има интервал от поне 3 месеца между третиранията.



Подобрение на вертикалните бръчки между веждите, видими при максимално смръщване (глабеларни гънки), обикновено настъпва в рамките на 2 до 3 дни, като максимален ефект се наблюдава на ден 30. Ефектът се запазва до 4 месеца след инжектирането.

Странични периорбитални бръчки, видими при максимална усмивка (тип „пачи крак")
Приготвеният БОКОТЮР в доза от 4 единици се прилага на всяко от 3-те инжекционни места от всяка страна. Една инжекция се поставя приблизително на 1,0 cm латерално на костния орбитален ръб. Всяка от другите две инжекции трябва да се постави приблизително на 1,0 cm над и под областта на първата инжекция.

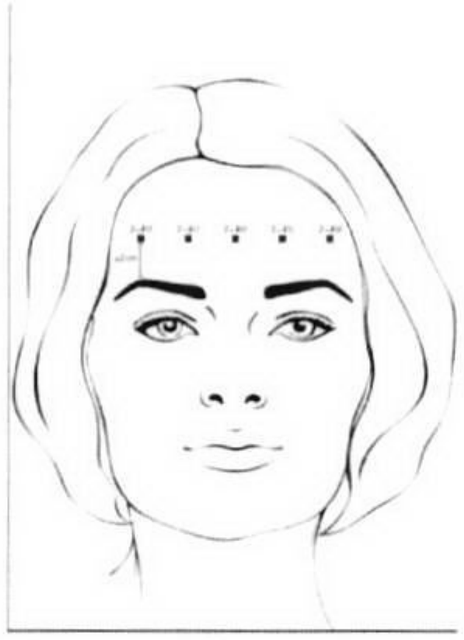


Стандартната обща препоръчителна доза за едно третиране е 12 единици от всяка страна (окончателна обща доза: 24 единици).

Подобрение на страничните периорбитални бръчки, видими при максимална усмивка (тип „пачи крак"), най-често настъпва в рамките на първите 6 дни, като максимален ефект се наблюдава на ден 30. Ефектът се запазва до 4 месеца след инжектирането.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Хоризонтални бръчки на челото, видими при максимално повдигане на веждите
Препоръчителният общ дозов интервал е 10 до 20 единици, според индивидуалните нужди на пациента, като има интервал от поне 3 месеца между третиранията.
Приготвеният БОКОТЮР в обща доза от 10 до 20 единици се инжектира в *musculus frontalis* в 5 инжекционни места, хоризонтално подравнени на поне 2,0 cm над орбиталния ръб. На всяко инжекционно място се прилагат съответно 2 единици, 3 единици или 4 единици.



Подобрение на хоризонталните бръчки на челото, видими при максимално повдигане на веждите, обикновено настъпва в рамките на 7 дни, като максимален ефект се наблюдава на ден 30. Ефектът се запазва до 4 месеца след инжектирането.

Всички показания
В случай на липса на лечебен успех в рамките на един месец след инжектирането, следва да се предприемат следните мерки:

- Анализ на причините за неуспех, като например твърде ниска доза, неправилна инжекционна техника, възможно образуване на токсин-неутрализиращи антитела.
- Корекция на дозата спрямо анализа на последната причина за лечебен неуспех.
- Преоценка на уместността на лечението с ботулинов токсин тип А.
- В случай на липса на нежелани реакции по време на първия лечебен сеанс, може да се започне допълнителен лечебен курс с интервал между първоначалния и допълнителния лечебен сеанс от най-малко три месеца.

Специални популации
Има ограничени данни от фаза 3 клинични проучвания с БОКОТЮР при пациенти над 65 години. Докато не са налични допълнителни данни в тази възрастова група, БОКОТЮР не се препоръчва при пациенти над 65 години.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на БОКОТЮР за лечение на вертикални бръчки между веждите, видими при максимално смръщване (глабеларни гънки), странични периорбитални бръчки, видими при максимална усмивка (тип „пачи крак") и хоризонтални бръчки на челото, видими при максимално повдигане на веждите, не са проучвани при деца и юноши под 18 години. Поради това БОКОТЮР не се препоръчва при педиатрична популация.

Начин на приложение
Всички показания
Приготвеният БОКОТЮР е предназначен за интрамускулно инжектиране.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

След разтваряне БОКОТЮР трябва да се използва незабавно и само за едно инжектиране на само един пациент.

Приготвеният БОКОТЮР се инжектира с тънка стерилна игла (напр. 30-33 G / 0,20-0,30 mm в диаметър/13,00 mm дължина на иглата). Препоръчваният обем за инжектиране е приблизително 0,04 до 0,1 ml на едно инжекционно място.

За инструкции относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложението му и за инструкции за изхвърляне на флаконите вижте точка 6.6.

Интервалите между отделните лечения не трябва да са по-малки от 3 месеца. Ако лечението е неуспешно или ефектът при повторно инжектиране намалява, трябва да се използват алтернативни методи на лечение.

Вертикални бръчки между веждите, видими при максимално смръщване (глабеларни гънки)
Преди и по време на инжектиране, палецът или показалецът трябва да бъде поставен стабилно ръба на очната кухина, за да се предотврати дифузия на разтвора в тази област. Иглата трябва да бъде насочена нагоре и медиално по време на инжектирането. За да се намали рискът от птоза на клепача, трябва да се избягват инжекциите в близост до мускула повдигач на горния клепач (*levator palpebrae superioris*) и в краниалната част на орбикуларния очен мускул (*orbicularis oculi*). Инжекциите в мускул коругатор (*corrugator*) трябва да се правят в централната част на този мускул, на разстояние от поне 1,0 cm над извивката на веждите.

Странични периорбитални бръчки, видими при максимална усмивка (тип „пачи крак")
Инжектиранто се извършва интрамускулно в орбикуларния очен мускул (*orbicularis oculi*), директно под дермиса, за да се избегне дифузия на БОКОТЮР. За да се намали рискът от птоза на устната, трябва да се избягват инжекциите в твърде голяма близост до мускула *zygomaticus major*.

Хоризонтални бръчки на челото, видими при максимално повдигане на веждите
За да се намали рискът от птоза на веждата, трябва да се избягва инжектирането на БОКОТЮР близо до орбиталния ръб, което може да доведе до парализиране на долните мускулни влакна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Генерализирани нарушения на мускулната активност (например миастения гравис, синдром на *Lambert-Eaton*);
- Инфекция или възпаление на мястото, което е определено за инжектиране.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи
Преди да приложи БОКОТЮР, лекарят трябва да се запознае с анатомичните особености на пациента и евентуални анатомични промени в резултат на предшестващи хирургически процедури.

Трябва да се обърне внимание, за да се гарантира, че БОКОТЮР няма да бъде инжектиран в кръвоносен съд.

Трябва да се има предвид, че хоризонталните бръчки на челото могат не само да бъдат динамични, но могат също така да бъдат резултат от загуба на дермална еластичност (например, свързана с възрастта или увреждане от светлина). В този случай пациентите може да не реагират на продукти, които съдържат ботулинов токсин.

БОКОТЮР трябва да се прилага с повишено внимание:
- при наличие на кървене от всякакъв тип;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- при пациенти на антикоагулантна терапия или други лекарства, които може да имат антикоагулантен ефект.

Локален ефект на токсина и ефект, дължащ се на разпространението на токсина извън мястото на приложение
Нежелани реакции могат да се появят при инжектиране на ботулинов невротоксин тип А на неправилно място, което временно парализира близките мускулни групи.

Има данни за нежелани реакции, които могат да са свързани с разпространение на ботулиновия токсин тип А извън мястото на приложение (вж. точка 4.8).
При пациентите, лекувани с терапевтични дози, е възможно да се развие прекомерна мускулна слабост.
Пациентите и тези, които се грижат за тях, трябва да бъдат инструктирани да търсят незабавно медицинска помощ, ако се появят нарушаване на преглъщането, говора или дишането.

Предшестващи невромускулни увреждания
Инжектирането на БОКОТЮР не се препоръчва при пациенти с анамнеза за аспирация и дисфагия.

БОКОТЮР трябва да се прилага внимателно:
- при пациенти, страдащи от латерална амиотрофна склероза;
- при пациенти, страдащи от други заболявания, водещи до периферна невромускулна дисфункция;
- при приложение в мускули с изразена слабост или атрофия.

Реакции на свръхчувствителност
Реакции на свръхчувствителност са докладвани при приложение на продукти, съдържащи ботулинов невротоксин тип А. Ако се появят сериозни (например анафилактични) и/или незабавни реакции на свръхчувствителност, трябва да се приложи подходяща терапия.

Образуване на антитела
Прекалено честото приложение на ботулинов токсин може да увеличи риска от образуване на антитела, което може да доведе до неуспех на лечението (вж. точка 4.2).
Възможността за образуване на антитела може се ограничи, като се инжектира най-ниската ефективна доза при най-дълъг интервал между инжекциите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Теоретично ефектът на ботулиновия невротоксин може да се усили от аминогликозидни антибиотици или други лекарствени продукти, които повлияват невромускулното предаване, като например миорелаксанти от тубокураринов тип.

По тази причина едновременното приложение на БОКОТЮР с аминогликозидни антибиотици или спектиномицин изисква особено внимание. Периферните миорелаксанти трябва да се прилагат внимателно, като при необходимост началната доза на миорелаксанта трябва да се намали или да се използват лекарствени продукти със средна продължителност на действие, като векуроний или атракуриум вместо лекарствени продукти с по-продължителен ефект.

4-аминохинолините могат да отслабят ефекта на БОКОТЮР.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Липсват адекватни данни от употребата на ботулинов невротоксин тип А при бременни жени.
Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

риск при хора не е известен. По тази причина БОКОТЮР не трябва да се употребява по време на бременност, освен ако очакваната полза не оправдава риска.

Кърмене
Не е известно дали ботулиновият невротоксин тип А се екскретира в кърмата. По тази причина БОКОТЮР не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет
Липсват клинични данни от употребата на ботулинов невротоксин тип А. Не са установени странични ефекти върху мъжкия и женския фертилитет при зайци (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

БОКОТЮР има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че ако се появят умора, мускулна слабост, замайване, нарушение на зрението или спадане на клепача, те трябва да избягват да шофират или да извършват други потенциално опасни дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обикновено нежеланите реакции се наблюдават през първата седмица след лечението и са с преходен характер. Нежеланите реакции могат да бъдат свързани с активното вещество, с начина на инжектиране или и с двете.

Нежелани реакции, независещи от показанието

Нежелани реакции, свързани с приложението
Следните реакции могат да бъдат свързани с инжектирането: локализирана болка, възпаление, парестезия, хипоестезия, чувствителност, подуване, оток, еритема, сърбеж, локализирана инфекция, хематом, кървене и/или кръвонасядане.
Болка и/или тревожност, свързани с иглата, могат да доведат до вазовагални реакции, включително преходна симптоматична хипотония, гадене, тинитус и синкоп.

Нежелани реакции, дължащи се на активното вещество от клас ботулинов невротоксин тип А
Локализирана мускулна слабост е един от очакваните фармакологични ефекти на ботулиновия токсин тип А.
Блефароптоза, която може да бъде причинена от техниката на инжектиране, се свързва с фармакологичния ефект на БОКОТЮР.

Нежелани реакции, дължащи се на разпространението на токсина
Когато други показания са били лекувани с ботулинов токсин, много рядко са докладвани нежелани реакции, дължащи се на разпространението на токсина извън мястото на приложение, което да предизвика симптоми, съответстващи на ефектите на ботулинов токсин тип А (прекомерна мускулна слабост, дисфагия, аспирационна пневмония с фатален изход в някои случаи) (вж. точка 4.4). Нежелани реакции, подобни на описаните, не могат напълно да бъдат изключени при приложението на БОКОТЮР.

Реакции на свръхчувствителност
Рядко са докладвани сериозни и/или внезапни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, серумна болест, уртикария, едем на меките тъкани и диспнея. Някои от тези реакции са били докладвани след употреба на конвенционален ботулинов токсин тип А комплекс самостоятелно или в комбинация с други лекарства, за които е известно, че причиняват такива реакции.

Нежелани реакции от клиничния опит

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Следните нежелани реакции са докладвани при прилагане на БОКОТЮР. В зависимост от честотата те се разпределят в следните категории: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000).

Вертикални бръчки между веждите, видими при максимално смръщване (глабеларни гънки)

Системо-органен клас	**Нежелана реакция**	**Честота**
Инфекции и инфестации	Бронхит, назофарингит, грипоподобно заболяване	Нечести
Психични нарушения	Безсъние	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на очите	Оток на клепача, птоза на клепача, замъглено виждане	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, кожни възелчета, птоза на веждата	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Знакът на Мефистофел (латерално повдигане на веждите)	Чести
	Мускулно потрепване, мускулен спазъм, лицева асиметрия (асиметрия на веждите)	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране (локална), чувствителност, умора, дискомфорт (усещане за тежест в клепача/веждата)	Нечести
Съдови нарушения	Кръвоизлив	Нечести

Странични периорбитални бръчки, видими при максимална усмивка (тип „пачи крак")

Системо-органен клас	**Нежелана реакция**	**Честота**
Нарушения на очите	Оток на клепача, сухо око	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране	Чести

Бръчки в горната част на лицето

Системо-органен клас	**Нежелана реакция**	**Честота**
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Хипоестезия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Хематом на мястото на инжектиране	Чести
	Дискомфорт (усещане за тежест в областта на челото)	Нечести
Нарушения на очите	Подуване на клепача, Птоза на клепача, Сухо око	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Птоза на веждата	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Асиметрия на лицето, знакът на Мефистофел (латерално повдигане на веждите)	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Нечести

Пост-маркетингов опит

Следните нежелани реакции са докладвани с неизвестна честота при употреба на БОКОТЮР след пускането му на пазара, без да се докладва за какво показание е използван:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност като подуване, оток (също и далече от мястото на инжектиране), еритема, сърбеж, обрив (локализиран и генерализиран) и задух
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна атрофия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Псевдогрипно заболяване

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране
Повишените дози на ботулинов невротоксин тип А могат да доведат до изразена невромускулна парализа, отдалечена от мястото на инжектиране с множество симптоми. Симптомите могат да включват обща слабост, птоза, диплопия, затруднения в дишането, затруднения в говора, парализа на дихателната мускулатура или затруднения в преглъщането, които могат да доведат до аспирационна пневмония.

Мерки в случаи на предозиране
В случай на предозиране пациентът трябва да е под медицинско наблюдение за симптоми на изразена мускулна слабост или мускулна парализа. Може да се наложи симптоматично лечение. Ако се появи парализа на дихателната мускулатура, може да се наложи асистирано дишане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други мускулни релаксанти, периферно действащи продукти, АТС код: M03AX01

Ботулиновият невротоксин тип А блокира холинергичното предаване в невро-мускулните синапси чрез потискане на освобождаването на ацетилхолин. Нервните окончания в невро-мускулните синапси спират да отговарят на нервни импулси и се прекъсва секрецията на невротрансмитера при моторните плочки (химическа денервация). Възстановяването на предаването на импулси става след формирането на нови нервни окончания и повторното свързване с моторните плочки.

Механизъм на действие
Механизмът на действие, чрез който ботулиновият невротоксин тип А осъществява своите ефекти върху холинергичните нервни окончания, може да се опише като процес, който включва следните четири последователни стъпки:

- Свързване: тежката верига на ботулиновия невротоксин тип А се свързва с изключително висока избирателност и афинитет с рецепторите, които се срещат само в холинергичните окончания;
- Интернализация: свиване на мембраната на нервните окончания и абсорбция на токсина в нервното окончание (ендоцитоза);

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Транслокация: амино-терминалният сегмент на тежката верига на невротоксина формира пора в мембраната на везикулата, дисулфидната връзка се разцепва и леката верига на невротоксина преминава през пората в цитозола;
- Ефект: след като леката верига бъде освободена, тя се разцепва много специфично с таргетния протеин (SNAP 25), който има съществена роля за освобождаването на ацетилхолин.

След интрамускулна инжекция пълното възстановяване на функцията на плочките/предаването на импулса в нервните окончания обикновено настъпва в продължение на 3-4 месеца, докато нервните окончания прораснат и се свържат отново с моторните плочки.

Резултати от клиничните проучвания

Вертикални бръчки между веждите, видими при максимално смръщване (глабеларни гънки)
Общо 994 пациенти с умерено до тежко изразени глабеларни гънки, видими при максимално смръщване, са участвали в проучвания с БОКОТЮР за показанието глабеларни гънки. От тях 169 пациенти (≥ 18 години) са били лекувани с БОКОТЮР през основния период на основното двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване от фаза III и 236 пациенти са били лекувани в отвореното продължение (*Open-label Extension - OLEX*) на това проучване. Успехът на лечението се дефинира като оценка „няма“ или „лека“ по 4-точкова Скала на бръчките по лицето, оценена от изследователя на 4-та седмица при максимално смръщване. Проучването демонстрира статистически значима и клинично релевантна ефикасност на 20 единици БОКОТЮР в сравнение с плацебо. Общият процент на успех е бил 51,5% в групата на БОКОТЮР срещу 0,0% в групата на плацебо. Не се наблюдава влошаване при нито един пациент, лекуван с БОКОТЮР в основното проучване. Това беше потвърдено от по-големия брой участници, оценени на ден 30 според Скалата за бръчки по лицето при максимално смръщване както от изследователя, така и от пациента, показваща значително по-висок дял на отговорилите на лечението сред пациентите, получаващи 20 единици БОКОТЮР, в сравнение с плацебо.

Анализът на подгрупите показва, че ефикасността при пациенти на възраст над 50 години е по-ниска в сравнение с по-младите пациенти. При тях 113 пациенти са били на възраст 50 години или по-млади и 56 пациенти са били на възраст над 50 години. Ефикасността при мъжете е по-ниска в сравнение с жените. При тях 33 пациенти са били мъже и 136 пациенти са били жени.

Терапевтичната еквивалентност на БОКОТЮР в сравнение с продукта-компаратор Вистабел/ Ботокс, съдържащ комплекс от ботулинов токсин тип А (onabotulinumtoxinA, 900 kD), е показана в две сравнителни, проспективни, многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи проучвания (n = 631) при използване на единични дози (20 и 24 единици съответно). Резултатите от проучването показват, че БОКОТЮР и продукта-компаратор имат сходен профил на ефикасност и безопасност при пациенти с умерено до тежко изразени глабеларни линии, видими при максимално смръщване, когато се използват с дозово съотношение на конверсия 1: 1 (вж. точка 4.2).

Дългосрочната безопасност при лечение с повтаряща се доза (20 единици) на глабеларни бръчки, видими при максимално смръщване, е доказана в проучване от фаза III за период на лечение до две години с до 8 последователни инжекционни цикъла (MRZ 60201-0609, n = 796) [Rzany et al., 2013].

Странични периорбитални бръчки, видими при максимална усмивка (тип „пачи крак”)
В проучване от фаза III, 111 пациенти с умерено до тежко изразени странични периорбитални бръчки, видими при максимална усмивка (тип „пачи крак”), са били лекувани по време на 1 цикъл с 12 единици БОКОТЮР или плацебо на страна (в областта на дясно/ляво око) в сравнение на 3-точкови и 4-точкови схеми за инжектиране. Успехът на лечението се дефинира като подобрение от поне 1 точка в сравнение с изходното ниво по 4-точкова скала, оценена от независим оценител на 4-та седмица, използвайки стандартизирани цифрови снимки, например при максимална усмивка на зоните около двете очи. И двете схеми за инжектиране с 3 точки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4 точки, показват превъзходство спрямо плацебо. За схемата за инжектиране с 3 точки степента на успех е била 69,9% в групата на БОКОТЮР срещу 21,4% в групата на плацебо, а за схемата за инжектиране с 4 точки - съответно 68,7% срещу 14,3%. Не се наблюдава влошаване при нито един пациент, лекуван с БОКОТЮР. Това беше потвърдено от по-големия брой участници, оценени на ден 30 според 4-точкова скала при максимална усмивка както от изследователя, така и от пациента, показваща значително по-висок дял на отговорилите на лечението сред пациентите, получаващи 12 единици БОКОТЮР на страна в областта около окото, в сравнение с плацебо.

Бръчки в горната част на лицето

Ефикасността и безопасността на 54 до 64 единици БОКОТЮР при комбинираното лечение на бръчки в горната част на лицето (глабеларни гънки, видими при максимално смръщване, странични периорбитални бръчки и хоризонтални бръчки на челото) са изследвани в плацебо-контролирано проучване от фаза III, включващо 156 пациенти. Отговорилите на лечението са определени като пациенти с оценка „няма“ или „лека“ при максимална контракция, както е оценено от изследователя съгласно 5-точковите скали на Merz Aesthetics. Анализът демонстрира статистически значими различия в лечението и висок процент на отговор при БОКОТЮР при лечението на глабеларни гънки, видими при максимално смръщване, странични периорбитални бръчки и хоризонтални бръчки на челото, самостоятелно или комбинирано за всички области. Общо 82,9% от пациентите, лекувани с БОКОТЮР, показват отговор на лечението на глабеларни гънки, видими при максимално смръщване, докато никой от участниците с плацебо не е отговорил. При страничните периорбитални бръчки се наблюдава отговор при общо 63,8% от пациентите, лекувани с БОКОТЮР, в сравнение с 2,0% от пациентите с плацебо. Общо 71,4% от пациентите, лекувани с БОКОТЮР, показват отговор при лечение на хоризонтални бръчки на челото, докато само един участник, третиран с плацебо (2,0%), е отговорил. Комбинирано и за трите области отговор е докладван при повечето пациенти в групата на БОКОТЮР (54,3%) и при никой от пациентите в групата на плацебо (0,0%).

Дългосрочната безопасност и поносимост на 54 до 64 единици БОКОТЮР е демонстрирана в проспективно, отворено, многодозово проучване от фаза III за период на лечение от повече от една година с 4 последователни инжекционни цикъла при общо 125 пациенти с умерено до тежко изразени бръчки в горната част на лицето.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучвания с БОКОТЮР във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на индуцирани от мускулите бръчки (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Обща характеристика на активното вещество

Не е възможно провеждането на стандартните кинетични проучвания и проучвания за разпределение с ботулинов невротоксин тип А, защото активното вещество се прилага в много малки количества (няколко пикограма на инжекция) и защото много бързо и необратимо се свързва с холинергичните нервни окончания.

Нативният ботулинов токсин тип А е комплекс с високо молекулно тегло, който освен невротоксина (150 kD) съдържа и други, нетоксични протеини като хемаглутинини и не хемаглутинини. За разлика от стандартните лекарствени продукти, съдържащи ботулинов токсин тип А комплекс, БОКОТЮР съдържа чист (150 kD) невротоксин, защото не съдържа комплексообразуващи протеини, поради което е с ниско съдържание на чужд протеин. Съдържанието на прилаган чужд протеин се счита за един от факторите за вторичен неуспех на лечението.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

За ботулиновия невротоксин тип А е установено, че след интрамускулно инжектиране той подлежи на ретроградeн аксонален транспорт. Въпреки това, ретроградно транс-синаптично преминаване на активния ботулинов невротоксин тип А в централната нервна система не е установено при терапевтично значими дози.

Свързаният с рецепторите ботулинов невротоксин тип А навлиза чрез ендоцитоза в нервните окончания преди да достигне до целта си (SNAP 25) и тогава бива подложен на вътреклетъчно разграждане. Свободно циркулиращите молекули ботулинов невротоксин тип А, които не са свързани с пресинаптичните холинергични рецептори на нервните окончания, биват фагоцитирани или пиноцитирани и се разграждат като всеки друг свободно циркулиращ протеин.

Разпределение на активното вещество при пациентите
Не са провеждани фармакокинетични проучвания с БОКОТЮР при хора поради гореописаните причини.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на стандартните проучвания за лекарствена безопасност по отношение на сърдечносъдовата и стомашно-чревната система.

Резултатите от извършените проучвания за системна токсичност след многодозово приложение на БОКОТЮР при животни са свързани основно с фармакодинамичното му действие, т.е. атония, пареза и атрофия на инжектирания мускул.

Няма данни за локална непоносимост. Проучванията за репродуктивна токсичност на БОКОТЮР не показват нито нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки или женски зайци, нито директни ефекти върху ембрио-феталното или пре- и постнаталното развитие при плъхове и/или зайци. Въпреки това приложението на БОКОТЮР през различни интервали (дневни или не толкова чести) в изследванията за ембриотоксичност в дози, показващи намаляване на телесното тегло при майката, е довело до увеличаване на броя на абортите при зайци и леко намаляване на телесното тегло на фетуса при плъхове. Не е задължително да се приеме, че продължителната системна експозиция на майките по време на (неизвестна) чувствителна фаза на органогенезата е предразполагащ фактор за индуцирането на тератогенни ефекти в тези проучвания.
Следователно, границите на безопасност по отношение на клиничната терапия като цяло са ниски при високи клинични дози.

За БОКОТЮР не са провеждани проучвания за генотоксичност или карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Човешки албумин
Захароза

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в т. 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Приготвен разтвор
Доказано е, че продуктът е химически и физически стабилен в период на използване за 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използването му са отговорности на потребителя и обикновено това не е повече от 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако приготвянето не е станало в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон (стъкло тип 1) с тапа (бромбутилова гума) и обезопасено запечатване (алуминий).

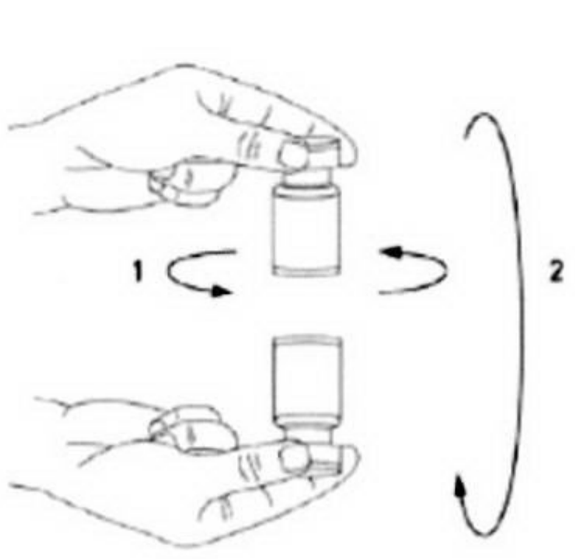
Опаковки от 1, 2, 3 или 6 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне
Преди употреба БОКОТЮР се приготвя с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Приготвянето и разреждането на разтвора трябва да стават според правилата на добрата клинична практика, особено по отношение на асептиката.

Съгласно добрата практика разтварянето на съдържанието на флакона и подготовката на спринцовката трябва да се извършват над хартиени кърпи с пластмасов филм, за да се избегне всякакво разливане. В спринцовка се аспирира съответното количество разтвор на натриев хлорид. Препоръчва се за разтварянето да се използва игла 20-27 G с късо скосяване. След вертикално въвеждане на иглата през гумената тапа, разтворителят трябва да се инжектира внимателно във флакона, за да се избегне образуването на пяна. Ако вакуумът във флакона не изтегли разтворителя, флаконът трябва да се изхвърли. Отстранете спринцовката от флакона и смесете БОКОТЮР с разтвора, като внимателно разклащате и обръщате/почуквате флакона – разтворът не трябва да се разклаща твърде енергично. При необходимост, иглата, използвана за разтварянето, може да остане във флакона и необходимото количество от разтвора да се издърпа с нова стерилна спринцовка, подходяща за инжектиране.



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Разтвореният БОКОТЮР е бистър, безцветен разтвор без видими частици.

БОКОТЮР не трябва да се използва, ако разтворът е мътен или съдържа парцалеста утайка или видими частици.

Възможните концентрации за БОКОТЮР 50 и 100 единици са посочени в следната таблица:

Получена доза (в единици на 0,1ml)	**Добавено количество разтворител** (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор)	
	Флакон с 50 единици	**Флакон със 100 единици**
5 единици	1 ml	2 ml
4 единици	1,25 ml	2,5 ml

Количества от разтвора за инжектиране, съхранявани повече от 24 часа, както и неизползваните количества от разтвора за инжектиране трябва да се изхвърлят.

<u>Процедури, които следва да се спазват при изхвърляне на употребявани флакони, спринцовки и материали</u>
Всички неизползвани флакони или останал разтвор във флакона и/или в спринцовките трябва да бъдат автоклавирани. Като алтернатива, всички остатъчни количества БОКОТЮР могат да бъдат инактивирани чрез добавяне на някой от следните разтвори: 70 % етанол, 50 % изопропанол, 0,1 % SDS (анионен детергент), разреден разтвор на натриев хидроксид (0,1 N NaOH) или разреден разтвор на натриев хипохлорит (поне 0,1 % NaOCl).

След инактивиране употребяваните флакони, спринцовки и материали не трябва да се изпразват и трябва да се поставят в подходящи контейнери и изхвърлени съгласно местните разпоредби.

<u>Препоръки при възникване на инцидент при боравене с ботулинов токсин тип А</u>
- Разсипаното количество от продукта трябва да се избърше: или с абсорбиращ материал, импрегниран с някой от горепосочените разтвори в случай на прах, или със сух, абсорбиращ материал при разтворен продукт.
- Замърсените повърхности трябва да се почистят с абсорбиращ материал, импрегниран с някой от горепосочените разтвори, след което да се подсушат.
- Ако се счупи флакон, обработете по описания по-горе начин, като внимателно съберете парчетата счупено стъкло и избършете продукта, като внимавате да не се порежете.
- Ако продуктът влезе в контакт с кожата, изплакнете обилно засегнатото място с вода.
- Ако продуктът попадне в очите, изплакнете обилно с много вода или с разтвор за очни промивки.
- Ако продуктът проникне в рана, срязана кожа или кожа с нарушена цялост, изплакнете обилно с много вода и вземете подходящите медицински мерки в съответствие с инжектираната доза.

Тези инструкции за използване, работа и изхвърляне трябва стриктно да се спазват.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt am Main
Германия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

БОКОТЮР 50 единици прах за инжекционен разтвор - регистрационен номер: 20210084
БОКОТЮР 100 единици прах за инжекционен разтвор - регистрационен номер: 20210085

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 април 2021 г.
Дата на последно подновяване: 13 септември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2025

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *