

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NABOTA 100 Ünite enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Botulinum toksini* tip A, 100 Ünite/flakon.

* *Clostridium botulinum* kaynaklı

Botulinum toksin üniteleri, ürünler arası değiştirilebilir değildir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 0,9 mg

Sodyum hakkında ilave bilgi için bölüm 4.4'e bakınız.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz.

Beyaz ila sarımsı toz şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NABOTA, 20 ila 65 yaş arası erişkinlerde korrugator kas ve/veya proserus kasının aktiviteleriyle ilişkili orta ila şiddetli glabella çizgilerinin (kaşlar arasındaki dikey çizgiler) görünümünde geçici iyileşme tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi/Uygulama şekli:

Botulinum toksin üniteleri, ürünler arasında birbiri yerine kullanılamaz. Önerilen dozlar, diğer botulinum toksin preparatlarından farklıdır.

NABOTA yalnızca tedavide ve ilgili branşta uzmanlığa sahip olan hekimler tarafından uygulanmalıdır.

Bu ürün yalnızca tek kullanım içindir ve kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

100U/2,5 ml (4U/0,1 ml) konsantrasyonu elde etmek için koruyucu içermeyen, steril salin çözeltisiyle seyreltilerek sulandırılır, steril 30-gauge iğne kullanılarak 5 enjeksiyon bölgesinin her birine 0,1 ml doz enjekte edilir: Her bir korrugator kasa 2 enjeksiyon ve proserus kasına 1 enjeksiyon olmak üzere toplamda 20 Ünitelik doz. Pitoz komplikasyonunu azaltmak için, özellikle kaş depresör kompleksleri (depressor supercillii) daha büyük olan hastalarda, levator palpebrae superioris kasının yakınına enjeksiyon yapılmasından kaçınılmalıdır. İç korrugator kaslara ve kaş santraline enjeksiyonlar, kemikli supraorbital sırtın en az 1 cm yukarısına yapılmalıdır.

Şekil 1:



Bu ürünün kan damarına enjeksiyonunu önlemek için dikkatli özen gösterilmelidir. Orbital sınır altına ekstrevasyonu önlemek için, başparmak veya işaret parmağı orbital sınırın altına sıkıca yerleştirilmelidir. İğne, enjeksiyon sırasında süperior ve medial yönde tutulmalı ve doğru hacmin enjekte edilmesi için dikkatli özen gösterilmelidir.

Glabella yüz çizgileri, korrugator kas ve orbikülaris okülü kasının aktivitesiyle ortaya çıkar. Bu kaslar kaşı medial yönde hareket ettirir ve proserus kası ve depressor supercillii kası kaşı inferior yönde çeker. Bu kaş çatılmasını ya da “fissürlü kaş” görünümü yaratır. Kasların yeri, boyutu ve kullanımını bireyler arasında belirgin değişkenlik gösterir. Yüz çizgileri için etkili doz, hastanın enjeksiyon yapılan yüzeysel kaslarını aktive etme yeteneğinin gözle kabaca gözlenmesiyle belirlenir. Her tedavinin etkisi yaklaşık üç-dört ay sürer. Güvenliliği ve etkililiği gösterilmediği için bu ürünün daha sık enjeksiyonu önerilmemektedir.

Tipik olarak botulinum toksininin başlangıç dozları, enjeksiyon yapılan kaslardaki kimyasal denervasyonu enjeksiyondan bir ila iki gün sonra, şiddeti ilk haftada artacak şekilde indükler.

Hazırlama ve seyreltme tekniği

Enjeksiyon öncesinde, liyofilize ürün, koruyucu içermeyen, steril salin ile seyreltilir. %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu önerilen seyrelticidir. Uygun boyutta enjektöre doğru miktarda seyreltici çekilir. Bu ürün, kabarcıklanma ya da benzeri bir kuvvetli çalkalama ile denatüre olduğu için seyreltici, flakon içine yavaşça enjekte edilmelidir. Eğer bir vakum oluşup seyreltici flakona çekilmezse flakonu atılmalıdır. Etiket üzerindeki boşluğa seyreltme tarihi ve saati kaydedilmelidir. Bu ürün, sulandırıldıktan sonraki 24 saat içinde uygulanmalıdır. Bu dönemde sulandırılan ürün buzdolabında saklanmalıdır (2 - 8°C). Sulandırılan ürün berrak, renksiz olmalı ve parçacık içermemelidir. Parenteral müstahzarlar, uygulama öncesinde parçacık madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. Bu ürün ve

seyreltici herhangi bir koruyucu içermediği için, bu ürünün bir flakonu tek bir hasta için kullanılmalıdır. Tavsiye edilen doza göre uygulama yapıldıktan sonra geriye kalan çözelti atılmalıdır.

Tablo 1:

Eklenen seyreltici (%0,9 Sodyum Klorür Enjeksiyonu)	Oluşan doz Ünite/0,1 ml
1,0 ml	10,0 Ünite
2,0 ml	5,0 Ünite
4,0 ml	2,5 Ünite
8,0 ml	1,25 Ünite

Not: Bu seyreltmeler 0,1 ml'lik enjeksiyon hacmi için hesaplanmıştır. Daha küçük veya daha büyük enjeksiyon hacmi uygulayarak dozda azalma veya artma sağlamak da mümkündür - 0,05 ml (%50 doz azalması) ile 0,15 ml (%50 doz artışı.)

Enjeksiyonluk tozun sulandırılması, flakonların taşınması ve imhasına ilişkin talimatlar için lütfen bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

NABOTA'nın glabella çizgilerinin iyileşmesi endikasyonunda, çocuklarda ve 20 yaş altı adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda kullanımına yönelik özel doz ayarlaması önerisi bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

NABOTA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

Botulinum toksini tip A'ya veya bu ürünün formülasyonundaki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar.

- Önerilen enjeksiyon bölge(ler)inde enfeksiyon varlığı olan hastalarda.
- Nöromusküler bileşke bozuklukları (örn., miyastenya gravis, Lambert-Eaton sendromu veya amiyotropik lateral skleroz) olan hastalarda. Hastalıklar, bu müstahzarın kas relaksasyon aktivitesi nedeniyle alevlenebilir.
- Servikal distoni tedavisinde kullanıldığında, şiddetli respiratuvar bozuklukları olan hastalarda.
- Detrüör kasa enjekte edildiğinde, nörojenik detrüör aşırı aktivitesi olup, aynı zamanda akut üriner sistem enfeksiyonu olan hastalar ve rutin olarak temiz aralıklı kateterizasyon yapmayan akut enürezli hastalar.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar

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

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

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

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

Ayrıca;

NABOTA kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun asıların (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hastalar açısından NABOTA her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

Bu tıbbi ürünün etkin maddesi *Clostridium botulinum*'dan üretilen *Clostridium botulinum*, toksin tip A olduğu için, bu bölümdeki bilgilerin tam olarak anlaşılması ve önerilen dozaj ve uygulama yöntemlerine sıkı sıkıya uyulmalıdır. Bu tıbbi ürünü uygulayan hekimler, uygulama alanının ilgili nöromusküler ve/veya orbital anatomisini ve önceki cerrahi işlemler ve standart elektromiyografik teknikler nedeniyle anatomideki olası değişiklikleri yeterli düzeyde anlamalıdır. Önerilen dozajlar ve uygulama sıklıkları aşılmamalıdır.

Toksin etkisinin yayılması

Botulinum toksin ürünlerinin etkileri enjeksiyon alanında yayılıp, olumsuz belirtiler oluşturabilir. Bu belirtiler arasında asteni, yaygın kas zayıflığı, disfoni, dizatri, kekeleme, üriner inkontinans, nefes almada güçlükler, disfaji, diplopi, bulanık görme ve pitozis vardır. Yutma ve nefes alma güçlükleri hayatı tehdit edici olabilir ve toksin etkilerinin yayılmasıyla ilişkili ölüm raporları olmuştur. Bu semptomların oluşma riski olasılıkla spastik serebral palsi için tedavi edilen çocuklarda en yüksek düzeydedir, ancak spastik serebral palsi ve diğer nedenlerle tedavi edilen erişkinlerde de bu semptomlar gelişebilir. Yukarıdaki advers

reaksiyonların geliştiği olgular, servikal distoni tedavisinde kullanılan dozlar veya daha düşük dozlarda kullanımı ile gözlenmiştir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Diğer botulinum toksin ürünlerinde ciddi ve/veya ani aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar arasında anafilaksi, ürtiker, yumuşak doku ödemi ve dispne vardır. Lidokainin seyreltici olarak kullanıldığı bir fatal anafilaksi olgusu bildirilmiştir ve sonuç olarak nedensel ajan, güvenilir olarak belirlenmemiştir. Böyle bir reaksiyon görülürse bu müstahzardan daha fazla enjeksiyon yapılmamalı ve uygun tıbbi tedavi bir an önce başlatılmalıdır.

Önceden var olan nöromusküler bozukluklar

Periferik motor nöropatik hastalıkları (örn., amiyotrofik lateral skleroz veya motor nöropati) ya da nöromusküler bileşke bozuklukları (örn., miyastenya gravis veya Lambert-Eaton sendromu) olan bireylerde, bu ürünün tipik dozlarında şiddetli disfaji ve respiratuvar bozulma gibi klinik olarak anlamlı sistemik etkiler açısından risk artışı olabilir. Diğer botulinum toksini ürünleriyle yayınlanmış tıbbi literatürlerde, bilinen ya da tanı konmamış nöromusküler bozuklukları olan hastalara botulinum toksini uygulanması ve hastaların tipik klinik dozların sistemik etkilerine ciddi aşırı duyarlılık gösterdiği şeklinde seyrek olgular bildirilmiştir. Bazı olgularda disfaji, birkaç ay sürmüş ve gastrik beslenme tüpü yerleştirilmesi gerekmektedir.

Disfaji

Servikal distoni hastalarının botulinum toksinleri ile tedavisini takiben görülen disfaji, yaygın olarak bildirilen bir advers olaydır. Bu hastalarda, gastrik beslenme tüpü yerleştirilmesini gerektirecek ciddiyette nadir disfaji olguları da vardır. Aynı zamanda, bir hastada disfaji bulgusunu takiben aspirasyon pnömonisi gelişmesi ve ölüm görülmesi şeklinde nadir olgu raporları da vardır.

Diğer botulinum toksini ürünleri ile, aritmi ve miyokard enfarktüsü dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemi içeren ve bazıları da fatal sonuçlar doğuran advers reaksiyonlar da bildirilmiştir. Bu hastaların bazılarında kardiyovasküler hastalık gibi risk faktörleri vardı.

Strabismus tedavisi için diğer botulinum toksin ürünlerinin uygulanması sırasında, iğnenin göz etrafındaki alanlara penetrasyonu nedeniyle retinal dolaşımı bozmaya yeterli retrobulber hemorajiler görülmüştür. Orbitayı dekomprese etmeye uygun araçların erişilebilir olması önerilir. İğnelere, oküler (küre) penetrasyonlar da görülmüştür. Bu durumun tanısını koymak için bir oftalmoskop bulunmalıdır. Bir ya da daha fazla ekstraoküler kasta paralizisi oluşturmak boyutsal dezoryantasyon, çift görme veya hedefteki objenin yerinin doğru tespit edilememesi ile sonuçlanabilir. Etkilenen gözün kapatılması bu belirtileri hafifletebilir.

Blefarospazm

Botulinum toksininin, orbikülaris kasına enjeksiyonundan kaynaklanan göz kırpması azalması, özellikle VII sinir bozuklukları olan hastalarda, korneal maruziyete, persistan epitelyal defekte ve korneal ülserasyona neden olabilir. Blefarospazm tedavisi için diğer botulinum toksin ürünlerinin kullanımında, bu etki nedeniyle afakik bir gözde, korneal greftleme gerektiren bir korneal perforasyon olgusu görülmüştür. Önceden opere edilen gözlerde korneal his dikkatli test edilmeli ve ektropiyon riskini azaltmak için alt göz kapağı alanına enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Herhangi bir epitelyal defekt için etkin tedavi uygulanmalıdır. Bu tedavi koruyucu damlaları, merhemi, terapötik yumuşak kontakt lensleri ya da gözün yamalama ya da diğer yöntemlerle kapatılmasını gerektirebilir.

Yumuşak göz kapağı dokularında kolayca ekimoz oluşur. Bu, enjeksiyondan hemen sonra enjeksiyon bölgesine hafif basınç uygulayarak en aza indirilebilir. Botulinum toksininin antikolinergik aktivitesi nedeniyle, anatomik olarak dar açıkları olan hastalar dahil olmak üzere açılı kapanması glokomu açısından risk olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Botulinum toksini ürünleri arasında değişiklik yapılamaması

Botulinum toksininin potens üniteleri, ürünlerin kendilerine spesifik olduğu için, diğer botulinum toksini ürünleriyle değiştirilebilir değildir. Bu nedenle, botulinum toksininin biyolojik aktivite üniteleri, başka bir spesifik analiz yöntemiyle değerlendirilen herhangi bir diğer botulinum toksini ürününün üniteleriyle kıyaslanamaz ya da bu ünitelere çevrilemez.

Korunmasız anatomik yapılarıdaki veya bunların yakınlarındaki enjeksiyonlar

Korunmasız anatomik yapılara ya da yakınlarına enjeksiyon yapılırken dikkatli olunmalıdır. Botulinum toksini, doğrudan tükürük bezlerine, oro-lingual-faringeal bölgeye, özefagus ve mideye doğrudan enjeksiyon yapılan hastalarda fatal sonuçlar da dahil olmak üzere ciddi advers olaylar bildirilmiştir (bu enjeksiyon bölgeleriyle ilgili endikasyonlar için güvenilirlik ve etkililik gösterilmemiştir). Botulinum toksininin toraksa yakın uygulanmasını takiben enjeksiyon işlemiyle ilişkili pnömotoraks bildirilmiştir. Akciğere özellikle apekslere yakın enjeksiyon yapılırken dikkat gerekmektedir.

Nörolojik durumla ilişkili spastisite ya da detrüsör aşırı aktivitesi tedavi alan ve respiratuvar durumu bozulmuş hastalarda botulinum toksininin pulmoner etkileri

Üst ekstremitte spastisitesi ve respiratuvar bozukluğu olan hastalarda, üst solunum yolları enfeksiyonları ve akciğer fonksiyonundan azalma (Zorlu Vital Kapasitede [FVC] \leq %15 azalma), plaseboya kıyasla diğer botulinum toksini ürünleri uygulandığında daha sık bildirilmiştir. Nörolojik bir durumla ilişkili detrüsör aşırı aktivitesi için diğer botulinum toksini ürünleriyle tedavi edilen hastalarda akciğer fonksiyonlarında azalmalar (Zorlu Vital Kapasitede [FVC] \leq %15 azalma) da bildirilmiştir.

Spastisite tedavisi alan hastalarda bronşit ve üst solunum yolu enfeksiyonları

Üst ekstremitte spastisitesi için botulinum toksini tedavisi alan hastalarda bronşit, advers reaksiyon olarak plaseboya kıyasla daha sık bildirilmiştir. Üst ekstremitte spastisitesi tedavisi alan akciğer fonksiyonu azalmış hastalarda, üst solunum yolları enfeksiyonları da botulinum toksini alan hastalarda plaseboya kıyasla advers reaksiyonlar olarak daha sık bildirilmiştir.

Pediyatrik kullanım

NABOTA'nın bölüm 4.1'deki pediyatrik popülasyon için güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir.

Aşağıdaki hastalara dikkatle uygulanmalıdır:

Diğer kas gevşeticileri (örn., tübokürarin klorür, dantrolen sodyum ve benzeri) ile tedavi altındaki hastalar - Kas gevşemesi güçlenebilir ya da disfaji riskleri artabilir.

Kas gevşetme aktivitesi olan ilaçlarla tedavi altındaki hastalar, örneğin, spektinomisin HCl, aminoglikozid antibiyotikler (gentamisin sülfat, neomisin sülfat ve benzeri), polipeptid antibiyotikler (polimiksin B sülfat ve benzeri), tetrasiklin antibiyotikler, linkomisin antibiyotikler (linkozamidler), kas gevşeticiler (baklofen ve benzeri), anti-kolinergik ajanlar

(skopolamin butilbromür, trihekzilfenidil HCl ve benzeri), benzodiazepin ve diğer benzer ilaçlar (diazepam, etizolam ve benzeri) ve benzamid ilaçlar (tiyaprid HCl, sülpirid ve benzeri). Kas gevşemesi güçlenebilir ya da disfaji riskleri artabilir.

Genel önlemler

Tedavi edilen hastalığın doğası gereği bu müstahzarın, araç ve makine kullanım yeteneği üzerindeki etkileri tahmin edilemez.

Glabella çizgisi

Botulinum toksininin, orbikülaris kasına enjeksiyonundan kaynaklanan göz kırpması azalması, özellikle VII. sinir bozuklukları olan hastalarda, korneal maruziyete, persistan epitelyal defekte ve korneal ülserasyona neden olabilir.

Enjeksiyon bölgesinde cilt hastalığı, enfeksiyon ve skarlar gibi cilt bozuklukları olan hastalar, glabella kısmında (alın dahil) yüz gerdirme ve kalıcı implant gibi tedavi öyküsü olan hastalar, fasyal sinir paralizi ya da göz kapağı pitozis belirtileri öyküsü olan hastalar, glabella çizgileri el kullanılarak dahi düzleştirilemediği için fiziksel yöntemle tatmin edici bir şekilde düzelme gösteremeyecek hastalar, faz III güvenlilik ve etkililik çalışmalarında hariç tutulmuştur, bu nedenle uyarılmalıdır. Bu ürünün enjeksiyonu, üç ayda birden daha sık olmamalıdır ve minimum etkili doz kullanılmalıdır.

Sodyum

NABOTA her dozunda 1mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Botulinum toksini ürünlerinin etkileri genel olarak, aminoglikozid antibiyotiklerle ya da tübokürarin-tipi kas gevşeticiler gibi nöromusküler iletimi etkileyen diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında güçlenir. Aminoglikozidler veya nöromusküler iletiyi etkileyen diğer tıbbi ürünlerle (örn. kürar benzeri bileşikler) birlikte kullanımı, toksin etkisi potansiyelize olabileceğinden, mutlaka dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

Farklı botulinum nörotoksin serotiplerinin aynı zamanda ya da birkaç ay içinde uygulanmasının etkileri bilinmemektedir. Daha önceden uygulanmış botulinum toksininin etkileri kaybolmadan başka bir botulinum toksini ürününün uygulanması ile aşırı nöromusküler güçsüzlük alevlenebilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Botulinum toksininin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe farelere ve sıçanlara, organogenez döneminde intramusküler enjeksiyon yapıldığında diğer botulinum toksinlerinin gelişimsel NOEL (Etki Gözlenmeyen Düzey) düzeyi 4 U/kg'ydi. Daha yüksek dozlar (8 ya da 16 U/kg) fetal vücut ağırlıklarında azalmalar ve/veya kemikleşmede gecikmeyle ilişkiliydi. Tavşanlarda yapılan bir aralık bulma çalışmasında, günlük 0,125 U/kg/gün (6. ila 18. gestasyon günleri arasında) ve 2 U/kg (6. ve 13. gestasyon günlerinde) enjeksiyonu şiddetli maternal toksisite, abortuslar ve/veya fetal malformasyonlar oluşturmuştur. Daha yüksek dozlar, anne hayvanların ölüümüyle sonuçlanmıştır. Tavşan, bu ilaca çok duyarlı bir tür gibi görünmektedir. Hastalar, tavşanlarda gözlenen abortus ya da fetal malformasyonlar gibi potansiyel riskler hakkında bilgilendirilmelidir.

NABOTA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Botulinum toksininin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. NABOTA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Botulinum toksini tip A'nin doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımının fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Tedavi edilen hastalığın doğası gereği bu tıbbi ürünün, araç ve makine kullanım yeteneği üzerindeki etkileri tahmin edilemez.

Ancak hastalar, güç kaybı, kas güçsüzlüğü, bulanık görme ya da göz kapaklarında sarkma olması durumunda araç kullanmamaları ya da herhangi başka bir potansiyel olarak tehlikeli faaliyette bulunmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Genel

Botulinum toksini tedavisi durumunda bazen disfaji, pnömoni ve/veya anlamlı debilité ya da anafilaksi ile ilişkili ölümün bildirildiği spontan raporlar olmuştur. Bazıları fatal sonuç doğuran aritmi ve miyokard enfarktüsü dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemi içeren seyrek advers olay raporları da olmuştur. Bu olayların botulinum toksini enjeksiyonuyla tam ilişkisi gösterilmemiştir. Aşağıdaki olaylar diğer botulinum toksinleri ile bildirilmiştir ve enjekte edilen botulinum toksiniyle nedensel ilişkisi bilinmemektedir: cilt döküntüsü (eritema multiforme, ürtiker ve psöriaziform erüpsiyon), kaşıntı ve alerjik reaksiyon.

Genelde advers reaksiyonlar enjeksiyonu takiben ilk hafta içinde meydana gelir ve genel olarak geçici olsalar da, birkaç ay sürenleri de olabilir. Enjeksiyon ile ilişkili olarak enjeksiyon bölgesinde ya da yakındaki kaslarda lokalize ağrı, hassasiyet, morarma, çekme (traksiyon), şişlik, sıcaklık hissi ya da hipertoni görülebilir. Enjeksiyon kasındaki ya da kaslarındaki lokal güçsüzlük, botulinum toksininin beklenen farmakolojik etkisini temsil etmektedir. Ancak toksinin yayılması nedeniyle yakın kaslarda güçsüzlük de görülebilir.

Blefarospazm ya da servikal distoni hastalarına enjekte edildiğinde, enjeksiyon bölgesinden uzak bazı kaslarda, klinik güçsüzlükle ya da diğer elektrofizyolojik anomali tipleriyle ilişkili olmayan elektrofizyolojik seğirme artışı (bir dalga formunda hızlı varyasyon) görülebilir.

Glabella çizgileri

Bu ürünün güvenliliği, yaşları 20 ila 65 arasında değişken ve orta ila şiddetli glabella çizgileri olan 268 hastanın dahil edildiği çok merkezli, karşılaştırmalı, çift-kör, randomize çalışmada değerlendirilmiştir (test grubu 135, kontrol grubu 133). Advers reaksiyonlar test grubunun %20,00'ında ve kontrol grubunun %18,05'inde gözlenmiştir.

Advers reaksiyonların çoğu hafifti ve hiçbiri şiddetli değildi. Bu ilacın test grubunda %1'den daha fazla bildirilen advers reaksiyonlar sıklıklarına göre; pitozis (%2,22), kaşlarda kalkma (%1,48) ve vertigo (%1,48) şeklinde listelenmektedir.

Glabella çizgilerinin görünümünü iyileştirme tedavisi için randomize, aktif-kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilen 20 ile 65 yaş arasındaki NABOTA ile tedavi grubunda (N=135) ve kontrol grubunda (N=133) raporlanan advers reaksiyonların listesi Tablo 2'de listelenmiştir.

Aşağıda ilgili advers reaksiyonlar sistem organ sınıflandırmasına göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: Gerçekleşen advers reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz küresi kası bozuklukları, göz kapağında düşüklük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Pruritus, deride gerginlik

NABOTA ile tedavide halihazırda gözlenmemiş olsa da, sınıf etkisi nedeniyle ilaveten aşağıdaki yan etkilerin de görülmesi muhtemeldir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Enfeksiyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Blefarit, göz ağrısı, görme bozukluğu (bulanık görme dahil)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Eritem

Yaygın olmayan: Ödem (yüz, göz kapağı, periorbital), fotosensitivite reaksiyonu, deri kuruluğu

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın: Lokalize kas zayıflığı

Yaygın olmayan: Kas seyirmesi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yüz ağrısı, enjeksiyon yerinde ödem, ekimoz, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde iritasyon

Yaygın olmayan: Grip sendromu, asteni, ateş.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı bulgu ve belirtileri, enjeksiyondan hemen sonra belirgin şekilde görülmez. Kaza eseri enjeksiyon ya da oral kullanım meydana gelmesi durumunda kişi, sistemik güçsüzlük veya kas paralizisinin bulgu ya da belirtileri açısından birkaç haftaya kadar tıbbi olarak izlenmelidir. Doz aşımı ya da yanlış uygulamanın hemen öğrenilmesi durumunda bir antitoksin kullanılabilir. Antitoksin, uygulanması zamanında halihazırda ortaya çıkmış herhangi bir botulinum toksini ile oluşan kas güçsüzlüğünü geri döndürmeyecektir.

Eğer orofarinks ve özefagus kasları etkilenirse, aspirasyon pnömonisine neden olacak şekilde aspirasyon görülebilir. Solunum kasları paralize olmuşsa veya tedavi sonucu güçsüzleşmişse, iyileşme gerçekleşene kadar hastanın entübasyonu gerekebilir. Destekleyici bakım, diğer genel destekleyici bakıma ek olarak trakeostomi ve/veya uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacını içerebilir. Bu hastalar, daha ileri tıbbi değerlendirme için ele alınmalı ve hastaneye yatışı da içerebilen şekilde uygun tıbbi tedavi derhal başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakokinetik grup: Diğer kas gevşeticileri, periferik etkili ajanlar.
ATC kodu: M03AX01

Etki mekanizması

Clostridium botulinum tip A toksini enjeksiyonu nöromusküler iletiyi, motor ya da semptomatik sinir terminallerindeki bağlanma bölgelerine bağlanarak, sinir terminallerine girerek ve asetilkolin salınımını inhibe ederek bloke eder. Bu inhibisyon nörotoksinin, asetilkolinin sinir uçlarında bulunan veziküllerde başarılı yerleşiminin ve salınmasının tamamlayıcı bir proteini olan SNAP-25'i ayırmasıyla görülür. *Clostridium botulinum* tip A toksini enjeksiyonu terapötik dozlarda intramusküler olarak enjekte edildiğinde enjeksiyon, kas aktivitesinde lokalize azalma oluşturacak şekilde kasta kısmi kimyasal denervasyon oluşturur.

Ek olarak kas atrofisi, aksonal filizlenme ve bileşke dışı asetilkolin reseptörleri gelişimi görülebilir. Kas reinnervasyonunun görülebileceğine, dolayısıyla *Clostridium botulinum* tip A toksini enjeksiyonundan kaynaklanan kas denervasyonunun yavaşça geri dönebileceğine ilişkin kanıt vardır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Glabella çizgileri

NABOTA'nın, orta ila şiddetli glabella çizgilerinin tedavisi için erişkin hastalardaki etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için çok merkezli, randomize, çift-kör, aktif ilaç kontrollü, bir faz III lokal klinik çalışma yürütülmüştür. Toplamda 281 gönüllü bu çalışmada bilgilendirilmiş onam vermiştir. Bunlardan 13 gönüllü, tarama döneminde çalışmayı bırakmıştır. Toplamda 268 gönüllü randomize edilmiş ve bunlara test ilacı ya da kontrol ilacı uygulanmıştır. Bunlardan 5 tanesi çalışmayı bırakmış ve 263 gönüllü bu çalışmayı tamamlamıştır.

Güvenlilik analizinde, birden fazla güvenilirlik değerlendirilmesi yapılan toplamda 268 gönüllü kullanılmıştır. Bunlardan 3 kişi haricinde 265 tanesi, FA analizinde kullanılmıştır. Bunlardan 263 tanesi, primer etkililik değerlendirmesine (PPS1) katılmıştır ve iki gönüllü, sırasıyla ziyaret 3'teki ziyaret çerçevesinin ihlali ve yasaklanmış eş zamanlı ilaç uygulanması nedeniyle hariç tutulmuştur. Ek olarak sekonder etkililik değerlendirmesine (PPS2), çalışmayı protokole uygun tamamlayamayan 18 kişi haricinde 245 gönüllü dahil edilmiştir.

Faz III'ün etkililik analizi sonuçları aşağıdaki şekildedir;

Bu çalışmadaki birincil sonlanma noktası, dozdan sonraki 4. haftada maksimum kaş çatmada glabella çizgisinin araştırmacı tarafından değerlendirilmesi idi. PP analizinde iyileşme oranı test grubunda %93,89 (%95 GA: 89,79, 97,99) ve kontrol grubunda %88,64'tü (%95 GA: 83,22, 94,05). Test grubu ve kontrol grubu arasındaki iyileşme oranlarının farkına ilişkin %97,5 tek taraflı güven aralığının alt sınırı -%1,53'tü. Yani, güven aralığının alt sınırının \leq -%15 olması nedeniyle test grubunun kontrol grubuna non-inferioritesi doğrulanmıştır.

FA analizinde, maksimum kaş çatmada glabella çizgisinin iyileşme oranı test grubunda %93,98 (%95 GA: 89,94, 98,03) ve kontrol grubunda %88,64'tü (%95 GA: 83,22, 94,05). Test grubu ve kontrol grubu arasındaki iyileşme oranlarının farkına ilişkin %97,5 tek taraflı güven aralığının alt sınırı -%1,41'di. Bu sonuç PP1 analiz sonucuna çok benzerdi.

İkincil sonlanma noktalarının analiz sonuçlarında, her ziyarette uygulama öncesi karşılaştırmaları arasında anlamlı farklılık gösterildi ve test grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu çalışmadaki ikincil sonlanma noktaları şu şekildeydi; Dozdan sonra 8., 12. ve 16. haftada Maksimum Kaş Çatmada Glabella Çizgisi Şiddeti için İyileşme Oranları, Dozdan sonra 8., 12. ve 16. haftada Dinlenme Halinde Glabella Çizgisi Şiddeti için İyileşme Oranları, Maksimum Kaş Çatmada ve Dinlenme Halinde Dış Araştırmacı Fotoğraf Değerlendirmesinde İyileşme Oranları, Glabella Çizgisi Şiddeti için Gönüllünün Değerlendirdiği İyileşme Oranları ve Gönüllü Memnuniyetinin Araştırılması. FA analizi de benzer sonuçlar gösterdi.

Güvenlilik analizi sonuçlarında, advers olayların insidansı test grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla %20,00 (27/135 kişi, 44 olgu) ve %18,05 (24/133 kişi, 36 olgu) ve toplamda 80 advers olay olgusu görüldü (p=0,6835). Advers ilaç reaksiyonları insidansı test grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla %5,93 (8/135 kişi, 10 olgu) ve %4,51'di (6/133 kişi, 8 olgu). Diğer bir deyişle, toplamda 18 tane advers ilaç reaksiyonu olgusu görüldü ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,6028). Kontrol grubunda bir olguda ciddi advers olay görüldü (1/133 kişi, %0,75) ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,4963). Her iki grupta da ciddi advers ilaç reaksiyonu yoktu. Sonuç olarak test grubundaki ve kontrol grubundaki advers olaylar insidansı çok benzerdi. Görülen advers olayların tipi, iki grup arasında bir miktar farklıydı ancak çoğu önceden biliniyordu. Laboratuvar testlerindeki, vital bulgulardaki ve fizik muayenedeki güvenlilik verilerinin bir analizinde, iki tedavi grubu arasında çoğu madde açısından anlamlı bir fark yoktu. Maddelerin bazılarında bir miktar fark vardı ancak klinik olarak anlamlı varyasyon değildi. Botulinum toksini tip A için antikor testi sonucunda, ziyaret 1'de antikor olan bir olgu yoktu ve olguların hiçbirinde 16 hafta sonrasında bir antikor oluşmadı.

Sonuç olarak, NABOTA enjeksiyonunun, Faz III'te güvenlilik ve etkililik açısından kontrol ilacına benzer olduğu doğrulanmıştır. Daha fazla önlem aldırılmayı gerektirecek bir güvenlilik bilgisi yoktu.

Bu çalışma ile NABOTA enjeksiyonunun, glabella çizgileri olan gönüllülerde kontrol ilacına non-inferioritesi doğrulanmıştır. Advers olay ve advers ilaç reaksiyonu insidansı açısından NABOTA enjeksiyonu, kontrole benzerdi. Sonuç olarak NABOTA enjeksiyonunun, kontrol ilacı kadar etkili ve güvenli kullanılabildiği değerlendirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Botulinum toksini tip A'nın aşırı toksisitesi nedeniyle etkin maddeye ilişkin klasik emilim, dağılım, biyotransformasyon ve eliminasyon çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Botulinum Toksini Tip A'nın, önerilen dozlarda IM ya da intradermal enjeksiyonunu takiben periferik kanda ölçülebilir düzeylerde bulunması beklenmez. Her tedavi seansında uygulanacak önerilen nörotoksin miktarlarının, nöromusküler fonksiyon bozukluğu olmayan

hastalarda sistemik, aşık uzak klinik etkilere, yani kas güçsüzlüğüne yol açması beklenmez. Ancak bildirilen farmakokinetik çalışmalarda, IM botulinum toksini dozlarından sonra, klinik olarak gözlenebilir lokal kas güçsüzlüğü oluşturmaya uygun tek-fiberli elektromiyografi ile sub-klinik sistemik etkiler gösterilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite, mutajenite, fertilitite

Karsinojenik potansiyeli değerlendirmek için hayvanlarda uzun dönemli çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Hayvanlarda toksisite

Başka botulinum toksini ürünüyle, yanlışlıkla yapılan mesane çevresi uygulamasını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, prostatik üretra ve proksimal rektuma bölünmüş olarak toplamda 6,8 U/kg (tek uygulama) enjekte edilen 4 erkek maymunun 1'inde mesane taşları gözlenmiştir. Tek ya da 4 tekrarlı doz enjeksiyon şeklinde doğrudan mesaneye 36 U/kg'ye (~12NABOTA insan dozu) kadar enjeksiyonu takiben erkek veya dişi maymunlarda ya da 100 U/kg'ye (~33NABOTA insan dozu) kadar tek enjeksiyonda dişi sıçanlarda mesane taşı gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

İnsan serum albumini
Sodyum klorür

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları olmadığı için bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Botulinum toksininin potens üniteleri, ürünlerin kendilerine spesifik olduğu için, diğer botulinum toksini ürünleriyle değiştirilebilir değildir. Bu nedenle, botulinum toksininin biyolojik aktivite üniteleri, başka bir spesifik analiz yöntemiyle değerlendirilen herhangi bir diğer botulinum toksini ürününün üniteleriyle kıyaslanamaz ya da bu ünitelere çevrilemez.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü üretim tarihinden itibaren 24 aydır.

Sulandırıldıktan sonra, 2°C - 8°C'de 24 saat boyunca stabilite gösterilmiştir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Bu tıbbi ürünün açılmamış flakonları 2 - 8°C'de buzdolabında saklanmalıdır. Sulandırılmış ürün, sulandırıldıktan sonra 24 saate kadar buzdolabında (2 - 8°C) saklanabilir. Flakon üzerindeki son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

NABOTA sulandırıldıktan sonraki 24 saat içinde uygulanmalıdır ve bu dönemde NOBATA buzdolabında saklanmalı (2° ila 8°C) ve dondurulmamalıdır. Sulandırılan NABOTA berrak, renksiz, şeffaf ve parçacıklı madde içermeyen şekilde olmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

NABOTA, 100 Ünitelik tek kullanımlık flakonda sunulur.

Renksiz ve şeffaf bir flakonda beyaz ila sarımsı enjeksiyonluk toz.

Seyrelticide (fizyolojik salin çözeltisi) çözdürüldüğünde berrak, renksiz, şeffaf bir sıvı olmalıdır.

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

Hazırlama ve seyreltme tekniği

Enjeksiyon öncesinde, vakumla kurutulmuş ürün, koruyucu içermeyen, steril salin ile sulandırılır. %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu önerilen seyrelticidir. Uygun boyutta enjektöre doğru miktarda seyreltici çekilir. Bu ürün, kabarcıklanma ya da benzeri bir kuvvetli çalkalama ile denatüre olduğu için seyreltici, flakon içine yavaşça enjekte edilmelidir. Eğer seyreltici vakumla flakona çekilmezse flakon atılmalıdır. Etiket üzerindeki boşluğa sulandırma tarihi ve saati kaydedilmelidir. Bu ürün, sulandırıldıktan sonraki 24 saat içinde uygulanmalıdır. Bu dönemde sulandırılan ürün buzdolabında saklanmalıdır (2 - 8°C). Sulandırılan ürün berrak, renksiz olmalı ve parçacık içermemelidir. Parenteral müstahzarlar, uygulama öncesinde parçacıklı madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. Bu ürün ve seyrelticisi herhangi bir koruyucu içermediği için, bu ürünün bir flakonu tek bir hasta için kullanılmalıdır. Geriye kalan/kullanılmayan çözelti imha prosedürüne uygun şekilde atılmalıdır.

İmha

Güvenli imha için, tarihi geçmiş flakonlar dahil tüm flakonlar ya da ilaçla doğrudan temas etmiş tüm ekipman tıbbi atık olarak imha edilmelidir. Eğer inaktivasyon gerekirse (örn., dökülmeler), tıbbi atık olarak imha öncesinde seyreltik hipoklorit çözeltisinin (%0,5 ya da %1) kullanılması önerilir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

SELTEK İlaç Pazarlama ve Dış Tic. A.Ş.

Kavacık Mah. Okul Cad. No:3 Kat:6

Sezer Plaza Beykoz/İstanbul

Telefon : 0 216 680 34 44

Faks : 0 216 3680 34 48

8. RUHSAT NUMARASI

2021/116

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.04.2021

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ