



PRODUKTRESUMÉ

for

Bocouture, pulver til injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.

32185

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bocouture

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Bocouture 50 enheder

Et hætteglas indeholder 50 enheder botulinumtoksin type A (150 kD) uden kompleksdannende proteiner*.

Bocouture 100 enheder

Et hætteglas indeholder 100 enheder botulinumtoksin type A (150 kD) uden kompleksdannende proteiner*.

* *Botulinumtoksin type A, oprenset af kulturer af Clostridium botulinum (Hall-stammen)*

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning
Hvidt pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Bocouture er indiceret til midlertidig forbedring af linjer i det øvre ansigt hos voksne under 65 år, når omfanget af disse linjer har en væsentlig psykologisk indvirkning på patienten:

- moderate til svære lodrette rynker mellem øjenbrynene, der ses ved maksimal panderynken (glabellalinjer) og/eller
- moderate til svære periorbital laterale rynker, der ses ved maksimalt smil (kragetæer/smilerynker) og/eller
- moderate til svære vandrette panderynker, som ses ved maksimalt hævede øjenbryn

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

På grund af forskelle i styrkebestemmelsen kan de anbefalede antal enheder af Bocouture ikke erstattes med enheder af andre præparater med botulinumtoksin type A.

Nærmere oplysninger om kliniske studier med Bocouture sammenlignet med konventionelt botulinum type A-toksinkompleks (900 kD), se pkt. 5.1

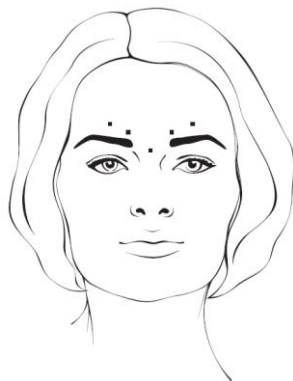
Generelt

Bocouture må kun anvendes af læger med specialviden og den nødvendige erfaring i administration af botulinumtoksin type A.

Dosering

Lodrette rynker mellem øjenbrynene, der ses ved maksimal panderynken (glabellalinjer)

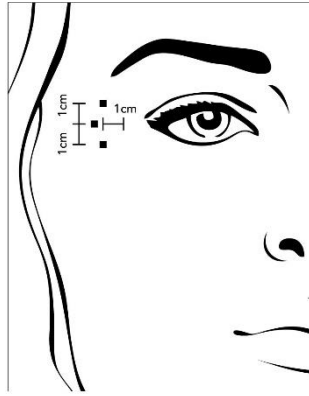
Efter rekonstitution af Bocouture injiceres 4 enheder i hvert af de 5 injektionspunkter: 2 injektioner i hver korrugeringsmuskel og 1 injektion i procerusmusklen, hvilket svarer til en standarddosis på 20 enheder. Lægen kan øge dosis op til 30 enheder afhængigt af patientens individuelle behov med mindst 3 måneders interval mellem hver behandling.



En forbedring af de lodrette rynker mellem øjenbrynene, der ses ved maksimal panderynken (glabellalinjer) kan som regel observeres efter 2-3 dage. Den maksimale effekt kan observeres efter 30 dage. Virkningen vedvarer i op til 4 måneder efter injektionen.

Periorbital laterale rynker, der ses ved maksimalt smil (kragetæer/smilerynker)

Efter rekonstitution af Bocouture injiceres 4 enheder bilateralt i hvert af de 3 injektionspunkter. En injektion foretages ca. 1 cm fra orbitalkanten i sideposition. De to andre injektioner foretages ca. 1 cm over og under det første injektionspunkt.

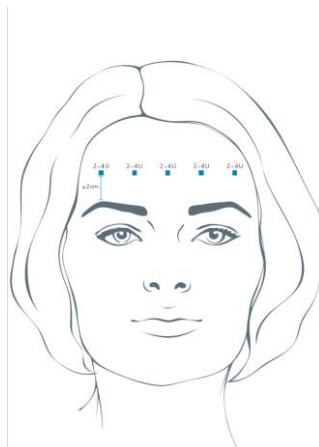


Den anbefalede samlede standarddosis pr. behandling er 12 enheder pr. side (samlet standarddosis: 24 enheder).

En forbedring af de periorbital laterale rynker, der ses ved maksimalt smil (kragetæer/smilerynker) kan som regel observeres inden for 6 dage. Den maksimale effekt kan observeres efter 30 dage. Virkningen vedvarer i op til 4 måneder efter injektionen.

Vandrette panderynker, som ses ved maksimalt hævede øjenbryn

Den anbefalede samlede dosisinterval er 10-20 enheder med mindst 3 måneders interval mellem hver behandling. Efter rekonstitution af Bocouture injiceres en samlet dosis på 10-20 enheder i frontalmusklen i 5 punkter, der er horisontalt placeret og mindst 2 cm over orbitalkanten. Der indgives henholdsvis 2 enheder, 3 enheder eller 4 enheder pr. injektionspunkt.



En forbedring af de vandrette panderynker, som ses ved maksimalt hævede øjenbryn, kan som regel observeres inden for 7 dage. Den maksimale effekt kan observeres efter 30 dage. Virkningen vedvarer i op til 4 måneder efter injektionen.

Alle indikationer

Hvis der ikke opnås behandlingseffekt i løbet af en måned efter den initiale injektion, bør følgende gøres:

- Analyse af årsagerne til manglende respons, f.eks. for lav dosis, dårlig injektionsteknik, eventuel udvikling af neurotoksin-neutraliserende antistoffer
- Dosisjustering under hensyntagen til svigt i den forrige behandling
- Revurdering af behandlingen med botulinumneurotoksin type A som en relevant behandling

- Hvis der ikke opstår bivirkninger under den initiale behandling, kan der udføres yderligere et behandlingsforløb i overensstemmelse med et minimumsinterval på 3 måneder mellem de to behandlinger.

Særlige populationer

Der foreligger kun begrænsede kliniske data fra fase 3-studier Bocouture hos patienter over 65 år. Indtil der foreligger flere data for denne aldersgruppe, kan anvendelse af Bocouture ikke anbefales hos patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

Bocoutures sikkerhed og virkning til behandling af vertikale rynker mellem øjenbrynene, der ses ved maksimal panderynken, periorbital laterale rynker, der ses ved maksimalt smil og vandrette panderynker, som ses ved maksimalt hævede øjenbryn, er ikke undersøgt hos børn og unge under 18 år. Derfor bør Bocouture ikke anvendes til den pædiatriske population.

Administration

Alle indikationer

Rekonstitueret Bocouture er beregnet til intramuskulær injektion.

Efter rekonstituering skal Bocouture anvendes straks og må kun anvendes til en behandling pr. patient.

Rekonstitueret Bocouture injiceres med en fin, steril kanyle (f.eks. 30-33 gauge/0,20-0,30 mm diameter/13 mm længde). Der anbefales et injektionsvolumen på ca. 0,04 til 0,1 ml pr. injektionssted.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration og for instruktioner om bortskaffelse af hætteglas, se pkt. 6.6.

Intervaller mellem behandlingerne bør ikke være kortere end 3 måneder. I tilfælde af et terapeutisk svigt, eller hvis effekten mindskes efter gentagne injektioner, bør alternative behandlingsmetoder overvejes.

Lodrette rynker mellem øjenbrynene, der ses ved maksimal panderynken (glabellalinjer)

Før og under injektion skal tommel- eller pegefingert presses hårdt mod området under kanten af øjenhulen for at forebygge ekstravasation i dette område. Kanylen skal rettes opad og mod mediallinjen under injektion. For at reducere risikoen for øjenlågsptose bør injektioner nær levatormusklen i det øverste øjenlåg og i kraniedelen af orbicularismusklen undgås. Injektioner i korrugeringsmuskulaturen skal placeres i den centrale del af musklen mindst 1 cm over brynbenet.

Periorbital laterale rynker, der ses ved maksimalt smil (kragetæer/smilerynker)

Injektionen foretages intramuskulært i den orbikulære muskel direkte under dermis for at undgå diffusion af Bocouture. Injektioner, der er for tæt på den store zygomaticke muskel, bør undgås for at forhindre ptose i læben.

Vandrette panderynker, som ses ved maksimalt hævede øjenbryn

For at reducere risikoen for øjenbrynsptose bør Bocouture ikke injiceres i muskelfibrene, der er placeret i nærheden af orbitalkanten.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Generaliserede forstyrrelser i muskelaktivitet (f.eks. myasthenia gravis, Lambert-Eatons syndrom).
- Infektion eller inflammation på det påtænkte injektionssted.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Før administration af Bocouture skal lægen gøre sig bekendt med patientens anatomi og eventuelle ændringer af anatomien grundet tidligere kirurgiske indgreb.

Det er vigtigt at sørge for, at Bocouture ikke injiceres i et blodkar.

Det bør tages i betragtning at horisontale panderynker kan være af dynamisk oprindelse, men også kan være et resultat af et elasticitetstab i huden (f.eks. associeret med ældning eller solskader). Hvis det er tilfældet, vil patienten muligvis ikke reagere på behandling med botulinumtoksin.

Bocouture bør anvendes med forsigtighed:

- hvis patienten har en blødningsforstyrrelse uanset art
- til patienter, der er i antikoagulationsbehandling eller får andre stoffer, der kunne have en koagulationshæmmende effekt.

Lokal og fjern spredning af toksinets virkning

Bivirkninger kan opstå på grund af fejlplacerede injektioner af botulinumneurotoksin type A, der midlertidigt paralyserer nærliggende muskelgrupper.

Der er indberettet bivirkninger, som kunne være forbundet med spredning af botulinumtoksin type A til steder fjernt fra injektionsstedet (se pkt. 4.8). Patienter, der behandles med terapeutiske doser, kan opleve voldsom muskelsvaghed. Patienter eller deres omsorgspersoner bør rådgives om, at de omgående skal søge lægehjælp, hvis der opstår synke-, tale- eller vejrtrækningsbesvær.

Eksisterende neuromuskulære sygdomme

Injektion af Bocouture anbefales ikke til patienter med dysfagi og aspiration i anamnesen. Bocouture bør anvendes med forsigtighed:

- hos patienter, der lider af amyotrofisk lateralsklerose
- hos patienter med andre sygdomme, der resulterer i perifer neuromuskulær dysfunktion
- i mål muskler, der udviser udtalt svaghed eller atrofi

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner i forbindelse med præparater med botulinumneurotoksin type A. I alvorlige tilfælde (f.eks. anafylaktiske reaktioner) og/eller ved akutte overfølsomhedsreaktioner skal der gives passende medicinsk behandling.

Dannelse af antistoffer

Alt for hyppige doser kan øge risikoen for dannelse af antistoffer, hvilket kan føre til behandlingssvigt (se pkt. 4.2).

Risikoen for dannelse af antistoffer kan minimeres ved at injicere den laveste virksomme dosis, som gives med de indikerede minimumsintervaller mellem injektionerne.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Teoretisk set kan virkningen af botulinumneurotoksin blive forstærket af aminoglykosid-antibiotika eller andre lægemidler, der interfererer med neuromuskulær transmission, f.eks. muskelafslappende midler af tubocurarin typen.

Derfor kræver samtidig anvendelse af Bocouture og aminoglykosider eller spectinomycin særlig omhu. Perifere muskelrelaksantia bør anvendes med forsigtighed, om nødvendigt med reduktion af initialdosis af det muskelafslappende middel eller ved brug af et intermediært virkende stof som f.eks. vecuronium eller atracurium frem for stoffer med længerevarende virkning.

4-Aminoquinoliner kan nedsætte virkningen af Bocouture.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af botulinumneurotoksin type A til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den mulige risiko for mennesker kendes ikke. Bocouture bør derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle fordel opvejer risikoen.

Amning

Det er ukendt, om botulinumneurotoksin type A udskilles i brystmælk. Derfor bør Bocouture ikke anvendes under amningen.

Fertilitet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af botulinumneurotoksin type A. I kaniner sås ingen påvirkning af fertiliteten hos han- eller hundyr (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Bocouture påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør rådgives om, at i tilfælde af asteni, muskelsvaghed, svimmelhed, synsforstyrrelser eller hængende øjenlåg skal de undgå at køre eller udføre andre potentielt farlige aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sædvanligvis indtræffer bivirkninger i løbet af den første uge efter behandlingen, og de er normalt midlertidige. Bivirkninger kan være relateret til det aktive stof, injektionsproceduren eller begge dele.

Bivirkninger uanset indikation

Bivirkninger relateret til administrationen

Lokaliserede smerter, inflammation, paræstesi, hypæstesi, ømhed, hævelse, ødem, erytem, kløe, lokaliseret infektion, hæmatom, blødning og/eller blå mærker kan være forbundet med injektionen.

Smerter efter injektion eller angst for kanyler kan føre til vasovagale reaktioner med forbigående symptomatisk hypotension, kvalme, tinnitus og synkope.

Bivirkninger der skyldes lægemiddelklassen botulinumtoksin type A

Lokaliseret muskelsvaghed er en af de forventede farmakologiske virkninger af botulinumtoksin type A. Øjenlågsptose, som kan være forårsaget af injektionsteknikken, er associeret med Bocoutures farmakologiske virkning.

Spredning af toksinet

Ved behandling af andre indikationer med botulinumtoksiner er der rapporteret meget sjældne tilfælde af bivirkninger, der skyldtes spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet og som forårsager symptomer svarende til bivirkningerne ved botulinumtoksin type A (voldsom muskelsvaghed, dysfagi og aspirationspneumoni med dødeligt udfald i nogle tilfælde) (se pkt. 4.4). Disse bivirkninger kan ikke udelukkes ved anvendelse af Bocouture.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberettet sjældne tilfælde af alvorlige og/eller akutte overfølsomhedsreaktioner, der omfattede anafylaksi, serumsyge, urticaria, ødemer i bløde væv og dyspnø. Nogle af disse reaktioner opstod efter brug af konventionelt botulinum type A-toksinkompleks enten alene eller i kombination med andre midler, der er kendt for at medføre lignende reaktioner.

Bivirkninger baseret på kliniske erfaringer

Følgende bivirkninger er rapporteret for Bocouture. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$).

Lodrette rynker mellem øjenbrynene, som ses ved maksimal panderynken (glabellalinjer)

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Bronkitis, nasofaryngitis, Influenza-lignende sygdom	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
Øjne	Øjenlågsødem, øjenlågsptose, uskarpt syn	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus, knude i huden, øjenbrynsptose	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Mephisto sign</i> (lateral hævet øjenbryn)	Almindelig
	Muskeltrækninger, muskelkramper, ansigtsasymmetri (øjebrynsasymmetri)	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Hæmatom på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, ømhed (lokalt), træthed, ubehag (fornemmelse af tunge øjenlåg / øjenbryn)	Ikke almindelig

Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
--------------------	---------	-----------------

Periorbital laterale rynker, der ses ved maksimalt smil (kragetæer/smilerynker)

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Øjne	Øjenlågsødem, tørre øjne	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Hæmatom på injektionsstedet	Almindelig

Rynker i det øvre ansigt

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Hypæstesi	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Hæmatom ved injektionsstedet, smerter ved injektionsstedet, erythem ved injektionsstedet, ubehag (fornemmelse af tyngde i det frontale område)	Almindelig
Øjne	Øjenlågsptose, tørre øjne	Almindelig
Hud og subkutane væv	Øjenbrynsptose	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ansigtasymmetri, <i>Mephisto sign</i> (lateral hævet øjenbryn)	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig

Erfaring efter markedsføring

Efter markedsføring er følgende bivirkninger blevet rapporteret med ikke kendt hyppighed ved brug af Bocouture uafhængig af indikationen:

Systemorganklasse	Bivirkning
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner som f.eks. hævelse, ødem (også fjernt fra injektionsstedet), erytem, pruritus, udslæt (lokalt og generelt) og åndenød
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelatrofi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Influenza-lignende symptomer

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Øgede doseringer af botulinumneurotoksin type A kan resultere i udtalt neuromuskulær paralyse fjernt fra injektionsstedet med en række forskellige symptomer. Symptomerne kan omfatte generel svækkelse, ptose, diplopi, vejrtrækningsbesvær, talebesvær, lammelse af åndedrætsmusklerne eller synkebesvær, der kan føre til aspirationspneumoni.

Tiltag i tilfælde af overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten monitoreres af en læge for symptomer på kraftig muskelsvaghed eller muskellammelse. Symptombehandling gives efter behov. I tilfælde af lammelse af åndedrætsmusklerne kan der være behov for at understøtte vejrtrækningen.

4.10 Udlevering

NBS - kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i dermatologi-venerologi, neurologi, oftalmologi og plastikkirurgi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: M 03 AX 01. Andre muskelrelaksantia, perifert virkende.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Botulinumneurotoksin type A blokerer kolinerg transmission ved den neuromuskulære forbindelse ved at hæmme frigivelsen af acetylcholin. Nerveterminalerne ved den neuromuskulære forbindelse responderer ikke længere på nerveimpulser, og sekretion af neurotransmitteren ved de motoriske endeplader forhindres (kemisk denervation). Restitution af impulstransmission opnås ved dannelse af nye nerveterminaler og retablering af forbindelsen med de motoriske endeplader.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen, hvorved botulinumneurotoksin type A udøver sin virkning på kolinerge nerveterminaler, kan beskrives ved en firetrinns sekventiel proces, der omfatter følgende trin:

- **Binding:** Botulinumneurotoksin type A's tunge kæde bindes med exceptionel høj selektivitet og affinitet til receptorer, der kun findes på kolinerge terminaler.
- **Internalisering:** Indsnævring af nerveterminalens membran og absorption af toksinet i nerveterminalen (endocytose).
- **Translokation:** Det amino-terminale segment i neurotoksinets tunge kæde danner en pore i membranvesiklet, disulfidbindingen spaltes, og neurotoksinets lette kæde passerer gennem poren ind i cytosolen.
- **Virkning:** Når den lette kæde frigøres, spalter den meget specifikt et målprotein (SNAP-25), som er essentielt for frigivelse af acetylcholin.

Fuldstændig gendannelse af endepladens funktion/impulstransmission efter en intramuskulær injektion finder normalt sted i løbet af 3-4 måneder, efterhånden som nerveterminaler skyder frem og igen forbindes med den motoriske endeplade.

Resultater af kliniske studier

Lodrette rynker mellem øjenbrynene, som ses ved maksimal panderynken (glabellalinjer)

I alt 994 forsøgspersoner med moderate til svære glabellalinjer, der ses ved maksimal panderynken, deltog i studier med Bocouture med indikationen glabellalinjer. Af disse forsøgspersoner blev 169 forsøgspersoner (≥ 18 år) behandlet med Bocouture i størstedelen af det pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase III-studie, og 236 forsøgspersoner blev behandlet i studiets åbne forlængelse (OLEX). Behandlingssucces blev defineret som 'ingen' eller 'mild' vurdering på en 4 point-skala over ansigtsrynker og blev vurderet af investigator ved uge 4 ved maksimal panderynken. Studiet viste en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt med 20 enheder Bocouture sammenlignet med placebo. Den samlede succesrate var 51,5 % i Bocouture-gruppen *versus* 0 % i placebogruppen. Der blev ikke observeret forværring hos nogle af de patienter, der blev behandlet med Bocouture i det pivotale studie. Investigator bekræftede dette ved det høje antal responderende patienter ved dag 30 på skalaen over ansigtsrynker ved maksimal panderynken, og ligeledes viste patienternes vurdering en signifikant højere andel responderende patienter blandt de patienter, der fik 20 enheder Bocouture sammenlignet med placebo.

En analyse af undergrupper viste, at virkningen hos patienter over 50 år er lavere end hos yngre patienter. I undergrupperne var 113 forsøgspersoner 50 år eller yngre, og 56 forsøgspersoner var over 50 år. Virkningen var lavere hos mænd end hos kvinder. I undergrupperne var 33 forsøgspersoner mænd, og 136 forsøgspersoner var kvinder.

Der blev påvist terapeutisk ækvivalens mellem Bocouture og komparatorproduktet Vistabel/Botox, der indeholdt botulinum type A-toksinkompleks (onabotulinumtoxinA 900 kD) i to sammenlignende, prospektive, randomiserede, dobbeltblinde, multicenterstudier (n=631), hvor der blev anvendt enkeltdoser (henholdsvis 20 og 24 enheder). Studieresultaterne viste, at Bocouture og komparatorproduktet har en sammenlignelig virknings- og sikkerhedsprofil hos patienter med moderate til svære glabellalinjer, når det blev anvendt i et dosiskonverteringsforhold på 1:1 (se pkt. 4.2).

Der er vist langvarig sikkerhed ved behandling med gentagne doser (20 enheder) af glabellalinjer i et fase III-studie over en behandlingsperiode på op til to år med op til 8 på hinanden følgende injektionscykluser (MRZ 60201-0609, n=796) [Rzany et al., 2013].

Periorbital laterale rynker, der ses ved maksimalt smil (kragetæer/smilerynker)

I et fase III-studie blev 111 forsøgspersoner med moderate til svære periorbital laterale rynker (kragetæer/smilerynker), der ses ved maksimalt smil, behandlet i 1 cyklus med 12 enheder Bocouture eller placebo i hver side (højre/venstre øjenområde) og sammenlignet i en 3-point og 4-point injektionsplan. Behandlingssucces blev defineret som en forbedring på mindst 1 point på 4-point skalaen vurderet af en uafhængig aflæser ved uge 4 ved hjælp af almindelige digitalfotografier, som blev taget ved maksimalt smil for begge øjenområderne, sammenlignet med *baseline*. Både 3-point injektionsplanen og 4-point injektionsplanen viste superioritet i forhold til placebo. For 3-point injektionsplanen var succesraten 69,9 % i Bocouture-gruppen *versus* 21,4 % i placebogruppen, og for 4-point injektionsplanen henholdsvis 68,7 % *versus* 14,3 %. Der blev ikke observeret forværring hos nogle af de patienter, der blev behandlet med Bocouture. Investigator bekræftede dette ved det høje antal responderende patienter ved dag 30 på 4-point skalaen ved maksimalt smil, og ligeledes viste patienternes vurdering en signifikant højere andel responderende patienter blandt de patienter, der fik 12 enheder Bocouture pr. øjenområde sammenlignet med placebo.

Rynker i det øvre ansigt

Sikkerhed og virkning af 54-64 enheder Bocouture til kombineret behandling af rynker i det øvre ansigt (glabellaliner, periorbital laterale rynker og vandrette panderynker) blev undersøgt i et placebokontrolleret fase III-studie med 156 forsøgspersoner. Responderende patienter blev defineret som patienter, der fik en score på 'ingen' eller 'mild' ved maksimal kontraktion vurderet af investigator på 5-point Merz Aesthetics skalaen. Analysen viste statistisk signifikante behandlingsforskelle og høje responsrater med Bocouture til behandling af glabellaliner, periorbital laterale rynker og vandrette panderynker hver for sig samt for en kombination af alle områderne:

I alt 82,9 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet med Bocouture, viste respons for glabellaliner, mens der ikke observeredes nogen respons hos de forsøgspersoner, der blev behandlet med placebo. For periorbital laterale rynker blev der observeret respons hos i alt 63,8 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet med Bocouture sammenlignet med 2,0 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet med placebo. I alt 71,4 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet med Bocouture, viste respons for vandrette panderynker, mens kun en forsøgsperson, der blev behandlet med placebo (2,0 %) viste respons. For kombinationen af alle tre områder blev der rapporteret respons hos størstedelen af forsøgspersonerne i Bocouture-gruppen (54,3 %) og hos ingen af forsøgspersonerne i placebogruppen (0,0 %).

Der er vist langvarig sikkerhed og tolerabilitet for 54-64 enheder Bocouture i et prospektivt, åbent fase III-studie med gentagne doser over en behandlingsperiode på mere end et år med 4 på hinanden følgende injektionscykluser hos i alt 125 forsøgspersoner med moderate til svære rynker i det øvre ansigt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Bocouture i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af rynker forårsaget af muskelaktivitet (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generel beskrivelse af det aktive stof

Klassiske undersøgelser af kinetik og fordeling kan ikke gennemføres med botulinumneurotoksin type A, fordi det aktive stof administreres i så små mængder (pikogram pr. injektion), og fordi det bindes så hurtigt og irreversibelt til de kolinerge nerveterminaler.

Nativt botulinumtoksin type A er et kompleks med høj molekylvægt, som ud over neurotoksinet (150 kD) indeholder andre non-toksiske proteiner som hæmagglutinin og non-hæmagglutinin. Modsat konventionelt fremstillede præparater med botulinum type A-toksinkompleks indeholder Bocouture rent (150 kD) neurotoksin, eftersom det ikke indeholder kompleksdannende proteiner og således har et lavt indhold af fremmede proteiner. Det administrerede indhold af fremmed protein anses for at være en af de faktorer, der medfører sekundært behandlingssvigt.

Det er påvist, at botulinumneurotoksin type A gennemgår retrograd aksonal transport efter intramuskulær injektion. Imidlertid er der ved terapeutisk relevante doser ikke påvist retrograd transsynaptisk passage af aktivt botulinumneurotoksin type A ind i centralnervesystemet.

Receptorbundet botulinumneurotoksin type A optages i nerveterminalen ved endocytose, før det når sit mål (SNAP-25), hvorefter det nedbrydes intracellulært. Frit cirkulerende botulinum type A-neurotoksinmolekyler, der ikke er bundet til præsynaptiske kolinerge nerveterminalreceptorer, optages ved fagocytose eller pinocytose og nedbrudt som ethvert andet frit cirkulerende protein.

Fordeling af det aktive stof hos patienter

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med Bocouture hos mennesker af de ovenfor angivne årsager.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af kardiovaskulær og intestinal sikkerhedsfarmakologi.

I studier vedr. Bocoutures systemiske toksicitet i dyr efter gentagne doser var fundene især relateret til stoffets farmakodynamiske virkning, dvs. atoni, parese og atrofi i den injicerede muskel.

Lokal intolerans blev ikke påvist. Studier vedr. Bocoutures reproduktionstoksicitet viste hverken uønskede virkninger på fertiliteten hos han- eller hunkaniner eller direkte virkninger for embryoets/fosterets udvikling eller udviklingen før eller efter fødslen hos rotter eller kaniner. I embryotoksicitetsstudier med administration af Bocouture ved forskellige intervaller (dagligt eller ved længere interval) i dosisniveauer, der udviser maternel vægtreduktion, øgede imidlertid antallet af aborter hos kaniner og nedsatte føtal legemsvægt hos rotter. Det kan dog ikke nødvendigvis antages, at kontinuerlig systemisk eksponering af moderdyrene i den (ukendte) følsomme fase af organogenesen er forudsætningen for induktion af teratogene virkninger i disse studier. Derfor var sikkerhedsmarginerne for klinisk behandling generelt lave, hvad angik høje kliniske doser.

Der er ikke udført studier vedr. Bocoutures genotoksicitet eller karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Humant albumin
Saccharose

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Rekonstitueret opløsning

Kemisk og fysisk holdbarhed efter åbning er påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringstid og -betingelser efter anbrud brugerens eget ansvar,

og de må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Hætteglas (type 1-glas) med prop (brombutylgummi) og anbrudssikret forsegling (aluminium).

Pakningsstørrelser: 1, 2, 3 eller 6 hætteglas.

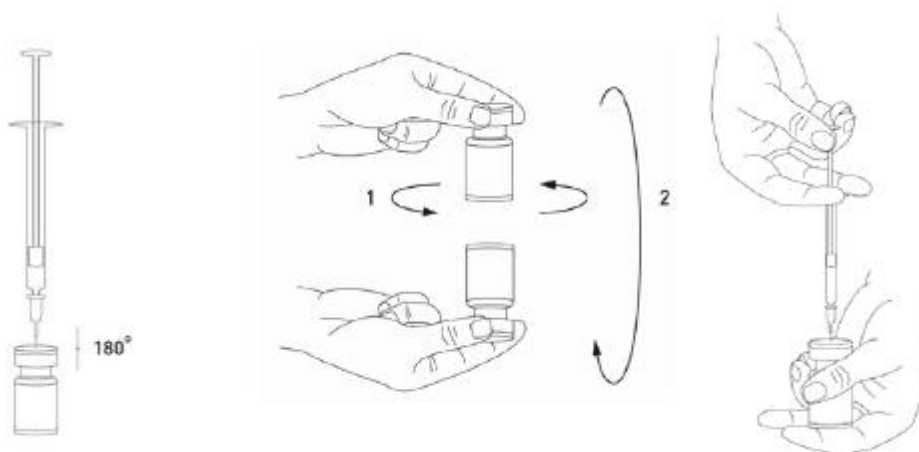
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Rekonstitution

Bocouture rekonstitueres før brug med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Rekonstitution og fortynding bør udføres i henhold til reglerne for god klinisk praksis - især med henblik på aseptik.

Det er god praksis at rekonstituere hætteglassets indhold og tilberede injektionssprøjten over plastforede papirhåndklæder for at opsamle spild. En passende mængde natriumchlorid-opløsning trækkes op i en sprøjte. Til rekonstitution anbefales en 20-27 gauge kort kanyle med skråspids. Efter vertikal indføring af kanylen gennem gummiproppen sprøjtes solvensen forsigtigt ind i hætteglasset for at undgå skumdannelse. Hætteglasset skal kasseres, hvis vakuummet ikke trækker solvensen ind i hætteglasset. Sprøjten fjernes fra hætteglasset, og Bocouture blandes med solvens ved forsigtigt at vippe og vende hætteglasset – opløsningen må ikke rystes kraftigt. Om nødvendigt bør kanylen anvendt til rekonstitution blive i hætteglasset, og den ønskede mængde opløsning udtages med en ny steril sprøjte, der egner sig til injektion.



Rekonstitueret Bocouture er en klar, farveløs opløsning.

Bocouture må ikke anvendes, hvis den rekonstituerede opløsning er uklar eller indeholder fnug eller partikler.

Mulig fortynding af Bocouture 50 og 100 enheder fremgår af tabellen nedenfor:

Dosis efter fortynding (enheder pr. 0,1 ml)	Tilsat solvens (natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning)	
	Hætteglas med 50 enheder	Hætteglas med 100 enheder
5 enheder	1 ml	2 ml
4 enheder	1,25 ml	2,5 ml

Opløsning, der har været opbevaret i over 24 timer, samt ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Procedure for sikker bortskaffelse af hætteglas, sprøjter og anvendte materialer

Eventuelle ubrugte hætteglas eller resterende opløsning i hætteglasset og/eller sprøjter skal autoklaveres. Alternativt kan rester af Bocouture inaktiveres ved at tilsætte en af følgende opløsninger: 70 % ethanol, 50 % isopropanol, 0,1 % natriumdodecylsulfat (anionisk rensmiddel), fortyndet natriumhydroxidopløsning (0,1 N NaOH) eller fortyndet natriumhypochloritopløsning (mindst 0,1 % NaOCl).

Efter inaktivering må hætteglas, sprøjter og andre materialer ikke tømmes, og de skal anbringes i dertil egnede beholdere og bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Anbefalinger i tilfælde af uheld under håndtering af botulinumtoksin type A

- Spild af produktet skal tørres op: enten ved hjælp af et absorberende materiale gennemvædet med en af ovennævnte opløsninger, når det drejer sig om pulveret, eller med et tørt, absorberende materiale, når det drejer sig om det rekonstituerede produkt.
- Forureneede overflader skal rengøres ved hjælp af et absorberende materiale imprægneret med en af ovennævnte opløsninger og dernæst tørres.
- Hvis et hætteglas går itu, bør man følge anvisningerne ovenfor ved omhyggeligt at samle glasskårene sammen og tørre produktet op. Undgå snitsår i huden.
- Hvis produktet kommer i kontakt med huden, bør det berørte område skylles med rigeligt vand.
- Hvis produktet kommer i øjnene, skylles de omhyggeligt med rigeligt vand eller med et øjenskyllmiddel.
- Hvis produktet kommer i kontakt med et sår eller med en flænge eller revne i huden, skylles huden omhyggeligt med rigeligt vand. Passende medicinske tiltag i forhold til den injicerede dosis bør iværksættes.

Denne vejledning for anvendelse, håndtering og bortskaffelse skal følges nøje.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
D-60318 Frankfurt am Main
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

50 enheder: 64922
100 enheder: 64923

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

10. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

-