

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Bocouture 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning  
Bocouture 100 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### *Bocouture 50 enheter*

1 hetteglass inneholder 50 enheter botulinumtoksin type A (150 kD), uten kompleksserende proteiner\*.

### *Bocouture 100 enheter*

1 hetteglass inneholder 100 enheter botulinumtoksin type A (150 kD), uten kompleksserende proteiner\*.

\* *Botulinumtoksin type A, renses fra kulturer av Clostridium botulinum (Hall-stamme)*

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske)  
Hvitt pulver

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Bocouture er indisert til midlertidig bedring av utseende av øvre ansiktslinjer hos voksne under 65 år når alvorlighetsgraden av disse linjene har en viktig psykologisk betydning for pasienten:

- moderate til alvorlige vertikale linjer mellom øyebrynene som ses ved maksimal rynking (glabellarrynkelinjer) og/eller
- moderate til alvorlige laterale periorbitale linjer som ses ved maksimalt smil (kråketærulinjer) og/eller
- moderate til alvorlige horisontale pannelinjer som ses ved maksimal sammentrekning

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

**På grunn av forskjeller i styrkeanalysen kan enhetsdoser for Bocouture ikke brukes om hverandre med de som brukes for andre botulinumtoksin type A-legemidler.**

For detaljert informasjon om kliniske studier med Bocouture sammenlignet med konvensjonelt botulinumtoksin type A-kompleks (900 kD), se pkt. 5.1.

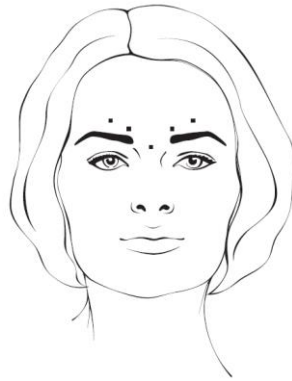
### Generelt

Bocouture skal bare gis av leger med relevante kvalifikasjoner og nødvendig erfaring med bruk av botulinumtoksin type A.

### Dosering

***Vertikale linjer mellom øyebrynene som ses ved maksimal rynking (glabellarrynkelinjer)***

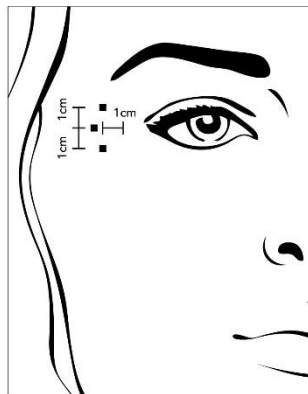
Etter rekonstitusjon av Bocouture injiseres en dose på 4 enheter på hvert av 5 injeksjonssteder: to injeksjoner i hver korrugatormuskel og én injeksjon i prokerusmuskelen, som tilsvarer en standarddose på 20 enheter. Legen kan øke dosen til opptil 30 enheter dersom pasientens individuelle behov krever det, med minst 3 måneders intervaller mellom behandlingene.



En forbedring av vertikale linjer mellom øyebrynene som ses ved maksimal rynking (glabellarynkelinjer) oppstår vanligvis innen 2 til 3 dager, og maksimal effekt ses på dag 30. Effekten varer opptil 4 måneder etter injeksjonen.

***Laterale periorbitale linjer som ses ved maksimalt smil (kråketærlinjer)***

Etter rekonstituering av Bocouture injiseres 4 enheter bilateralt på hvert av de 3 injeksjonsstedene. Én injeksjon settes ca. 1 cm lateralt fra øyehulens benkant. De to andre injeksjonene skal settes henholdsvis ca. 1 cm over og under området for den første injeksjonen.

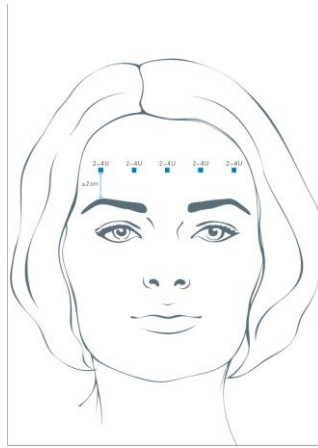


Total anbefalt standarddose per behandling er 12 enheter per side (samlet totaldose: 24 enheter).

En forbedring av laterale periorbitale linjer som ses ved maksimalt smil (kråketærlinjer) oppstår vanligvis innen 6 dager, og maksimal effekt ses på dag 30. Effekten varer opptil 4 måneder etter injeksjonen.

***Horisontale pannelinjer som ses ved maksimal sammentrekning***

Den anbefalte totaldosen er 10 til 20 enheter avhengig av pasientens individuelle behov, med minst 3 måneders intervaller mellom behandlingene. Etter rekonstituering av Bocouture injiseres en totaldose på 10 til 20 enheter i frontalmuskelen fordelt på 5 injeksjonssteder i en horisontal linje minst 2 cm over øyehulens ytterkant. Per injeksjonssted settes henholdsvis 2 enheter, 3 enheter eller 4 enheter.



En forbedring av horisontale pannelinjer som ses ved maksimal sammentrekning oppstår vanligvis innen 7 dager, og maksimal effekt ses på dag 30. Effekten varer opptil 4 måneder etter injeksjonen.

### ***Alle indikasjoner***

Hvis det ikke ses noen behandlingseffekt innen én måned etter første injeksjon bør følgende tiltak iverksettes:

- Analyse av årsakene til manglende respons, f.eks. for lav dose, dårlig injeksjonsteknikk, mulig utvikling av nevrotoksinnøytraliserende antistoffer
- Dosejustering med hensyn til analyse av forrige behandlingssvikt
- Revurdering av hvorvidt behandling med botulinumtoksin type A er egnet
- Dersom det ikke har oppstått bivirkninger ved den første behandlingen kan det gjennomføres en ny behandlingsrunde med overholdelse av minimumsintervallet på 3 måneder mellom første og gjentatt behandling.

### **Spesielle populasjoner**

Det er begrensede kliniske data fra fase III-studier av Bocouture hos pasienter over 65 år. Inntil ytterligere data er tilgjengelig i denne aldersgruppen, er Bocouture ikke anbefalt til pasienter over 65 år.

### **Pediatrik populasjon**

Sikkerhet og effekt av Bocouture til behandling av vertikale linjer mellom øyebrynene som ses ved maksimal rynking, laterale periorbitale linjer som ses ved maksimalt smil og horisontale pannelinjer som ses ved maksimal sammentrekning har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 18 år. Bocouture er derfor ikke anbefalt i den pediatriske populasjonen.

### **Administrasjonsmåte**

#### ***Alle indikasjoner***

Rekonstituert Bocouture er beregnet til intramuskulær injeksjon.

Etter rekonstituering skal Bocouture brukes umiddelbart, og det skal kun brukes til én behandling per pasient.

Rekonstituert Bocouture injiseres ved hjelp av en tynn steril nål (f.eks. 30-33 gauge/0,20-0,30 mm diameter/13 mm lengde). Det anbefales et injeksjonsvolum på ca. 0,04 til 0,1 ml per injeksjonssted.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering og for instruksjoner om destruksjon av hetteglassene, se pkt. 6.6.

Behandlingsintervallene bør ikke være kortere enn 3 måneder. Dersom behandlingen ikke har effekt, eller effekten avtar ved gjentatte injeksjoner, bør alternative behandlingsmetoder brukes.

### ***Vertikale linjer mellom øyebrynene som ses ved maksimal rynking (glabellarrynkelinjer)***

Før og under injeksjonen skal tommel eller pekefinger presses hardt inn under øyehulens ytterkant for å hindre diffusjon av oppløsningen i dette området. Nålen skal plasseres i overkant og medialt under hele injeksjonen. For å redusere risikoen for blefaroptose, bør injeksjoner unngås i nærheten av levator palpebrae superioris og i kraniedelen av orbicularis oculi. Injeksjoner i korrugatormuskelen bør foretas i den mediale delen av muskelen, og i den sentrale delen av muskelens tykke del minst 1 cm over øyehulens benkant.

### ***Laterale periorbitale linjer som ses ved maksimalt smil (kråketærlinjer)***

Injeksjonen skal foretas intramuskulært i orbicularis oculi-muskelen, rett under dermis for å unngå diffusjon av Bocouture. Injeksjoner for nær zygomaticus major-muskelen bør unngås for å hindre leppeptose.

### ***Horisontale pannelinjer som ses ved maksimal sammentrekning***

Paralysering av nedre muskelfibre ved injeksjon av Bocouture nær øyehulens ytterkant skal unngås for å redusere risikoen for bryntose.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Generelle forstyrrelser i muskelaktivitet (f.eks. myasthenia gravis, Lambert-Eatons syndrom).
- Infeksjon eller betennelse ved det planlagte injeksjonssted.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Generelt

Før administrasjon av Bocouture skal legen gjøre seg kjent med pasientens anatomi og eventuelle endringer i anatomen forårsaket av tidligere kirurgiske inngrep.

Det skal utvises spesiell forsiktighet for å sikre at Bocouture ikke injiseres i en blodåre.

Det skal tas hensyn til at horisontale pannelinjer ikke nødvendigvis bare er dynamiske, men også kan skyldes tap av hudelastisitet (f.eks. relatert til aldring eller solskader). I slike tilfeller vil pasientene muligens ikke respondere på botulinumtoksinlegemiddel.

Bocouture bør brukes med forsiktighet:

- hvis det foreligger noen form for blødningsforstyrrelse
- hos pasienter som får antikoagulasjonsbehandling eller andre legemidler som kan ha antikoagulerende effekt

### Lokal og utstrakt spredning av toksineffekt

Det kan oppstå bivirkninger etter feilplasserte injeksjoner av botulinumtoksin type A som kan lamme nærliggende muskelgrupper midlertidig.

Det har vært rapporter om bivirkninger som kan være en følge av spredning av botulinumtoksin type A til steder langt unna injeksjonsstedet (se pkt. 4.8).

Pasienter som behandles med terapeutiske doser kan oppleve betydelig muskelsvakhet.

Pasienter eller omsorgspersoner bør rådes til å søke legehjelp omgående hvis svelgevansker, tale- eller pusteproblemer oppstår.

### Underliggende nevromuskulære sykdommer

Injeksjon av Bocouture er ikke anbefalt hos pasienter med aspirasjon eller dysfagi i anamnesen.

Bocouture bør brukes med forsiktighet:

- hos pasienter med amyotrofisk lateralsklerose
- hos pasienter med andre sykdommer som gir perifer nevromuskulær dysfunksjon
- dersom utpekte muskler viser uttalt svakhet eller atrofi

### Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med botulinumtoksin type A-legemidler. Ved alvorlige (f.eks. anafylaktiske reaksjoner) og/eller umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner skal relevant medisinsk behandling startes.

### Antistoffdannelse

For hyppige doser kan øke risikoen for antistoffdannelse og føre til behandlingssvikt (se pkt. 4.2). Risikoen for antistoffdannelse kan begrenses ved injeksjon av laveste effektive dose gitt med indiserte minimumsintervaller mellom injeksjonene.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført.

Teoretisk kan effekten av botulinumtoksin forsterkes av aminoglykosidantibiotika eller andre legemidler som påvirker nevromuskulær overføring, f.eks. muskelrelakserende midler av tubokuraintypen.

Samtidig bruk av Bocouture og aminoglykosider eller spektinomycin krever derfor spesiell forsiktighet. Perifert virkende muskelrelakserende midler bør brukes med forsiktighet. Om nødvendig bør startdosen av det relakserende midlet reduseres, eller det bør benyttes en substans med middels virketid som vekuronium eller atrakurium i stedet for mer langtidsvirkende substanser.

4-Aminokinoliner kan redusere effekten av Bocouture.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av botulinumtoksin type A hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Bocouture skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig og den mulige nytten berettiger risikoen.

### Amming

Det er ukjent om botulinumtoksin type A blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Bocouture skal derfor ikke brukes under amming.

### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av botulinumtoksin type A. Det er ikke påvist uheldige hendelser på fertilitet hos hanner eller hunner hos kaniner (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Bocouture har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør få råd om å unngå å kjøre eller delta i andre aktiviteter som kan innebære risiko dersom asteni, muskelsvakhhet, svimmelhet, synsforstyrrelser eller hengende øyelokk oppstår.

## **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger ses vanligvis i løpet av den første uken etter behandlingen og er av forbigående karakter. Bivirkningene kan være relatert til virkestoffet, injeksjonsprosedyren eller begge deler.

### Bivirkninger uavhengig av indikasjon

#### *Administrasjonsrelaterte bivirkninger*

Lokale smerter, betennelse, parestesi, hypoestesi, ømhet, hevelse, ødem, erytem, kløe, lokal infeksjon, hematom, blødning og/eller blåmerker være forbundet med injeksjonen.

Nålerelaterte smerter og/eller angst kan medføre vasovagale responser, inkludert forbigående symptomatisk hypotensjon, kvalme, tinnitus og synkope.

#### *Bivirkninger av substansgruppen botulinumtoksin type A*

Lokal muskelsvakhet er én forventet farmakologisk effekt av botulinumtoksin type A. Blefaroptose, som kan skyldes injeksjonsteknikk, er forbundet med Bocoutures farmakologiske effekt.

#### *Toksinspredning*

Ved behandling av andre indikasjoner med botulinumtoksiner, har bivirkninger relatert til spredning av toksin fra injeksjonsstedet vært rapportert å svært sjelden medføre symptomer forenlige med botulinumtoksin type A-effekter (betydelig muskelsvakhet, dysfagi og aspirasjonspneumoni i noen tilfeller med fatal utgang) (se pkt. 4.4). Bivirkninger som disse kan ikke utelukkes helt ved bruk av Bocouture.

#### *Overfølsomhetsreaksjoner*

Alvorlige og/eller umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, serumsyke, urtikaria, bløtvevsødem og dyspné, er rapportert i sjeldne tilfeller. Noen av disse reaksjonene er rapportert etter bruk av konvensjonelt botulinumtoksin type A-kompleks, alene eller i kombinasjon med andre substanser som forårsaker tilsvarende reaksjoner.

#### Bivirkninger basert på klinisk erfaring

Nedenfor finnes opplysninger om frekvensen av bivirkninger for de enkelte indikasjonene, basert på klinisk erfaring. Frekvensgruppene er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

#### *Vertikale linjer mellom øyebrynene som ses ved maksimal rynking (glabellarrynkelinjer)*

<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Bronkitt, nasofaryngitt, influensalignende sykdom	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Insomni	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
Øyesykdommer	Øyelokksødem, øyelokksptose, tåkesyn	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, hudknote, bryntose	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mefistotegn (lateral heving av øyebrynene)	Vanlige
	Muskelrykning, muskelspasme, ansiktsassymetri (brynassymetri)	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, (lokal) ømhet, fatigue, ubehag (tunghetsfølelse i øyelokk/øyebryn)	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hematom	Mindre vanlige

#### *Laterale periorbitale linjer som ses ved maksimalt smil (kråketærlinjer)*

<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
Øyesykdommer	Øyelokksødem, tørre øyne	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hematom på injeksjonsstedet	Vanlige

#### *Øvre ansiktslinjer*

<b>Organklassesystem</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige

	Hypoestesi	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hematom på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, ubehag (tunghetsfølelse i pannen)	Vanlige
Øyesykdommer	Øyelokksptose, tørre øyne	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Bryntose	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ansiktsassymetri, Mefistotegn (lateral heving av øyebrynene)	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige

### Erfaring etter markedsføring

Følgende bivirkninger er rapportert med frekvensen ikke kjent, ved bruk av Bocouture etter markedsføring, uavhengig av indikasjon:

Organklasser	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner, som hevelse, ødem (også langt unna injeksjonsstedet), erytem, pruritus, utslett (lokalt og generalisert) og åndenød
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelatrofi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende symptomer

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer på overdosering

Økte doser av botulinumtoksin type A kan gi uttalt nevromuskulær lammelse langt unna injeksjonsstedet med ulike symptomer. Symptomer kan omfatte generell svakhet, ptose, diplopi, pustevansker, talevansker, lammelse i åndedrettsmuskler eller svelgevansker som kan gi aspirasjonspneumoni.

### Tiltak ved overdosering

Ved overdosering bør pasienten ha medisinsk overvåking for symptomer på betydelig muskelsvakhet eller muskellammelse. Symptomatisk behandling kan være nødvendig. Kunstig åndedrett kan være nødvendig ved lammelse av åndedrettsmuskulaturen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre perifert virkende muskelrelakserende preparater, ATC-kode: M03A X01

Botulinumtoksin type A blokkerer kolinerg overføring ved den nevromuskulære koblingen ved å hemme frigjøring av acetylkolin. Nerveterminalene i den nevromuskulære koblingen vil ikke lenger respondere på nerveimpulser, og utskillelse av neurotransmitteren ved motoriske endeplater hindres (kjemisk denervering). Impulsoverføringen gjenopprettes ved dannelse av nye nerveterminaler og gjenopprettet kobling med motoriske endeplater.

### Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen som botulinumtoksin type A utøver på kolinerge nerveterminaler kan beskrives ved en firetrinnsprosess med følgende trinn:

- **Binding:** Den tunge kjeden av botulinumtoksin type A bindes med eksepsjonelt høy selektivitet og affinitet til reseptorer som kun finnes på kolinerge nerveterminaler.
- **Internalisering:** Sammentrekning av nerveterminalens membran og absorpsjon av toksinet i nerveterminalen (endocytose).
- **Translokering:** Det terminale aminosegmentet i nevrotoksinets tunge kjede danner en pore i vesikkelmembranen, disulfidbindingen spaltes og nevrotoksinets lette kjede passerer gjennom poren inn i cytosolen.
- **Effekt:** Etter frisetting spalter den lette kjeden svært spesifikt målproteinet (SNAP 25) som er essensielt for frigjøringen av acetylkolin.

Full restitusjon av endeplatefunksjon/impulsoverføring etter intramuskulær injeksjon finner vanligvis sted innen 3-4 måneder ettersom nerveterminalene sprer seg og gjenoppretter kontakt med den motoriske endeplaten.

### Resultater fra kliniske studier

#### ***Vertikale linjer mellom øyebrynene som ses ved maksimal rynking (glabellarrynkelinjer)***

Totalt 994 forsøkspersoner med moderate til alvorlige glabellarrynkelinjer ved maksimal rynking deltok i studier med Bocouture ved indikasjonen glabellarrynkelinjer. Av disse ble 169 forsøkspersoner ( $\geq 18$  år) behandlet med Bocouture i hovedperioden av den pivotale, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studien, og 236 forsøkspersoner ble behandlet i den åpne forlengelsen (OLEX) av denne studien. Behandlingseffekt ble definert som vurderingen "ingen" eller "mild" på en 4-poengsskala for ansiktsrynker (Facial Wrinkle Scale) vurdert ved maksimal rynking i uke 4 av utprøver. Studien viste en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt av 20 enheter Bocouture sammenlignet med placebo. Samlet responsgrad var 51,5 % i Bocouturegruppen og 0 % i placebogruppen. Ingen forverring ble observert hos pasienter behandlet med Bocouture i den pivotale studien. Dette ble validert av det høye antallet respondere på dag 30 basert på ansiktsrynkeskalaen ved maksimal rynking vurdert av både utprøver og pasient, som viste en signifikant høyere andel av respondere blant pasientene som fikk 20 enheter Bocouture sammenlignet med placebo.

Subgruppeanalyse viste at effekten hos pasienter over 50 år er lavere sammenlignet med yngre pasienter. Av disse var 113 forsøkspersoner 50 år eller yngre og 56 forsøkspersoner var eldre enn 50 år. Effekten hos menn er lavere sammenlignet med kvinner. Av disse var 33 forsøkspersoner menn og 136 forsøkspersoner var kvinner.

Det ble vist terapeutisk ekvivalens mellom Bocouture og et sammenligningslegemidlet Vistabel/Botox inneholdende botulinumtoksin type A-kompleks (onabotulinumtoxinA, 900 kD) i to komparative, prospektive, multisenter, randomiserte, dobbeltblindede studier ( $n = 631$ ) med enkelt doser (henholdsvis 20 og 24 enheter). Studieresultatene viste at Bocouture og sammenligningslegemidlet har tilsvarende effekt- og sikkerhetsprofil ved bruk med et doseforhold på 1:1 hos pasienter med moderate til alvorlige glabellarrynkelinjer (se pkt. 4.2).

Langtidssikkerhet ved gjentatt dosering (20 enheter) i behandling av glabellarrynkelinjer er vist i en fase III-studie i en behandlingsperiode på opptil to år med opptil 8 påfølgende injeksjonssykluser (MRZ 60201-0609,  $n = 796$ ) [Rzany et al., 2013].

#### ***Laterale periorbitale linjer som ses ved maksimalt smil (kråketærkinjer)***

I en fase III-studie ble 111 forsøkspersoner med moderate til alvorlige laterale periorbitale linjer (kråketærkinjer) ved maksimalt smil behandlet i 1 syklus med 12 enheter Bocouture eller placebo per side (høyre/venstre øyeområde) med sammenligning av 3-poengs og 4-poengs injeksjonsskjemaer. Behandlingseffekt ble definert som en forbedring på minst 1 poeng på en 4-poengsskala vurdert av en uavhengig person i uke 4 ved hjelp av et standardisert digitalt fotografi tatt ved maksimalt smil for hvert øyeområde sammenlignet med baseline. Både 3-poengs og 4-poengs injeksjonsskjemaer viste



bedre effekt enn placebo. For 3-poengs injeksjonsskjema var responsgraden 69,9 % i Bocouturegruppen og 21,4 % i placebogruppen, og for 4-poengs injeksjonsskjema, henholdsvis 68,7 % og 14,3 %. Ingen forverring ble observert hos pasienter behandlet med Bocouture. Dette ble validert av det høye antallet respondere på dag 30 basert på en 4-poengsskalaen ved maksimalt smil vurdert av både utprøver og pasient, som viste en signifikant høyere andel av respondere blant pasientene som fikk 12 enheter Bocouture per øyeområde sammenlignet med placebo.

### ***Øvre ansiktslinjer***

Effekt og sikkerhet av 54 til 64 enheter Bocouture i kombinert behandling av øvre ansiktslinjer (glabellarynkelinjer, laterale periorbitale linjer og horisontale pannelinjer) ble undersøkt i en placebokontrollert fase III-studie som inkluderte 156 forsøkspersoner. Respondere ble definert som pasienter med skåren ingen" eller "mild" ved maksimal sammentrekning vurdert av utprøver basert på 5-poengsskalaen Merz Aesthetics Scales. Analysen viste statistisk signifikante behandlingsforskjeller og høye responderandeler for Bocouture i behandling av glabellarynkelinjer, laterale periorbitale linjer og horisontale pannelinjer hver for seg så vel som for alle områder samlet:

Totalt 82,9 % av forsøkspersonene behandlet med Bocouture viste respons for glabellarynkelinjer, mens ingen av forsøkspersonene på placebo var respondere. For laterale periorbitale linjer ble det sett respons hos totalt 63,8 % av forsøkspersonene behandlet med Bocouture sammenlignet med 2,0 % av forsøkspersonene på placebo. Totalt 71,4 % av forsøkspersonene behandlet med Bocouture viste respons for horisontale pannelinjer, mens kun én forsøksperson på placebo (2,0 %) var responder. For alle tre områder samlet ble det rapportert respons for de fleste forsøkspersonene i Bocouturegruppen (54,3 %) og ingen av forsøkspersonene i placebogruppen (0,0 %).

Langtidssikkerhet og -tolerabilitet av 54 til 64 enheter Bocouture har blitt vist i en prospektiv, åpen fase III-studie med gjentatt dosering i en behandlingsperiode på mer enn ett år 4 påfølgende injeksjonssykluser hos totalt 125 forsøkspersoner med moderate til alvorlige øvre ansiktslinjer.

### **Pediatrik populasjon**

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Bocouture i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av muskelinduserte rynker (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### ***Virkestoffets generelle egenskaper***

Klassiske studier av kinetikk og distribusjon kan ikke utføres med botulinumtoksin type A da virkestoffet tilføres i så små mengder (pikogram per injeksjon) og bindes raskt og irreversibelt til de kolinerge nerveterminalene.

Nativ botulinumtoksin type A er et kompleks med høy molekylvekt som i tillegg til nevrotoksinet (150 kD), inneholder andre ikke-toksiske proteiner, som hemagglutininer og ikke-hemagglutininer. I motsetning til konvensjonelle legemidler inneholdende botulinumtoksin type A-kompleks, inneholder Bocouture rent (150 kD) nevrotoksin fordi det er uten komplekserende proteiner og derfor har lavt innhold av fremmedproteiner. Innholdet av fremmedproteiner som administreres anses som en av årsakene til sekundær behandlingssvikt.

Botulinumtoksin type A er vist å gjennomgå retrograd aksonal transport etter intramuskulær injeksjon. Retrograd transsynaptisk passasje av aktivt botulinumtoksin type A inn i sentralnervesystemet er imidlertid ikke påvist ved terapeutisk relevante doser.

Reseptorbundet botulinumtoksin type A endocytteres inn i nerveterminalen før det når sitt mål (SNAP 25) og degraderes deretter intracellulært. Fritt sirkulerende botulinumtoksin type A-molekyler som ikke er bundet til presynaptiske kolinerge nerveterminalreseptorer, fagocytteres eller pinocytteres og degraderes som ethvert fritt sirkulerende protein.

### **Distribusjon av virkestoffet hos pasienter**

Humane farmakokinetikkstudier med Bocouture er av grunner gitt ovenfor ikke utført.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av kardiovaskulær og intestinal sikkerhetsfarmakologi.

Funn fra toksisitetstester ved gjentatt dosering vedrørende systemisk toksisitet av Bocouture etter intramuskulær injeksjon hos dyr var hovedsakelig relatert til dets farmakodynamiske virkning, dvs. atoni, parese og atrofi i injisert muskel.

Det er ingen holdepunkter for lokal intoleranse. Studier av reproduksjonstoksisitet med Bocouture viste verken skadelige effekter på fertilitet hos hanner eller hunner hos kaniner eller direkte påvirkning av embryo/foster- eller pre- og postnatal utvikling hos rotter og/eller kaniner. Administrasjon av Bocouture ved ulike intervaller (daglig eller mindre hyppig) i studier av embryotoksisitet ved dosenivåer som viste maternal vektreduksjon, økte imidlertid antallet aborter hos kaniner og reduserte fostervekten litt hos rotter. Det kan ikke nødvendigvis antas at kontinuerlig systemisk eksponering av moren under den (ukjente) sensitive fasen av organogenesen er en forutsetning for utløsning av teratogene effekter i disse studiene. Sikkerhetsmarginer med hensyn til klinisk behandling var derfor generelt lave i form av høye kliniske doser.

Ingen studier av gentoksisitet eller karsinogenitet har blitt utført med Bocouture.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpemidler**

Humant albumin  
Sukrose

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

#### Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og bør vanligvis ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass (type 1-glass) med propp (brombutylgummi) og forsegling (aluminium).

Pakningsstørrelser på 1, 2, 3 eller 6 hetteglass.

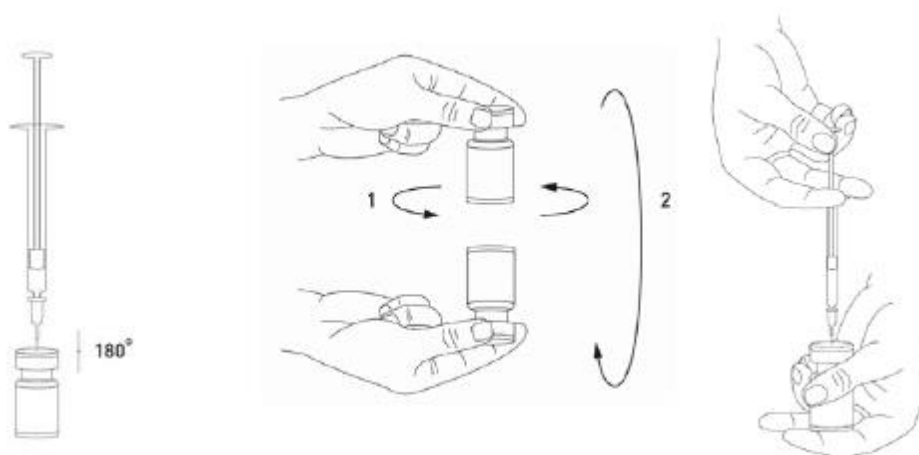
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

### Rekonstituering

Bocouture rekonstitueres før bruk med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Rekonstituering og fortynning skal utføres i samsvar med retningslinjer for god klinisk praksis, spesielt med hensyn til aseptiske forhold.

Det er god praksis å rekonstituere hetteglassets innhold og tilberede sprøyten over plastbelagte papirhåndklær for å fange opp søl. Nødvendig mengde natriumkloridoppløsning trekkes opp i en sprøyte. En 20-27 gauge kort skrå nål anbefales til rekonstituering. Etter vertikal innføring av nålen gjennom gummiproppen, injiseres væsken forsiktig i hetteglasset for å unngå skumdannelse. Hetteglasset skal kastes hvis vakuemet ikke trekker væsken inn i hetteglasset. Fjern sprøyten fra hetteglasset, og bland Bocouture med væsken ved å svinge og snu/vippe hetteglasset forsiktig. Ikke rist kraftig. Ved behov bør nålen brukt til rekonstituering bli værende i hetteglasset og nødvendig mengde oppløsning trekkes opp med en ny steril sprøyte egnet for injeksjon.



Rekonstituert Bocouture er en klar, fargeløs oppløsning.

Bocouture skal ikke brukes hvis den rekonstituerte oppløsningen har et uklart utseende eller inneholder f.eks. partikler eller klumper.

Mulige fortynninger for Bocouture 50 og 100 enheter er gitt i følgende tabell:

Resulterende dose (i enheter per 0,1 ml)	Tilsatt væske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning)	
	Hetteglass med 50 enheter	Hetteglass med 100 enheter
5 enheter	1 ml	2 ml
4 enheter	1,25 ml	2,5 ml

Injeksjonsvæske, oppløsning som har vært lagret i mer enn 24 timer, og ubrukt injeksjonsvæske, oppløsning skal kastes.

### Prosedyrer som skal følges for trygg destruksjon av hetteglass, sprøyter og brukt materiell

Ubrukte hetteglass eller rester av oppløsning i hetteglasset og/eller sprøyter bør autoklaveres. Alternativt kan rester av Bocouture inaktiveres ved å tilsette én av følgende oppløsninger: 70 % etanol, 50 % isopropanol, 0,1 % SDS (anionisk vaskemiddel), fortynnet natriumhydroksidoppløsning (0,1 N NaOH) eller fortynnet natriumhypoklorittoppløsning (minst 0,1 % NaOCl).

Etter inaktivering skal brukte hetteglass, sprøyter og materiell ikke tømmes, men kastes i egnede beholdere og destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### Anbefalinger ved eventuelle uhell ved håndtering av botulinumtoksin type A

- Søl av legemidlet skal tørkes opp: med enten absorberende materiell impregnert med noen av de ovennevnte oppløsningene hvis det er pulver, eller med tørt absorberende materiell hvis det er rekonstituert legemiddel.
- Kontaminerte overflater skal rengjøres med absorberende materiell impregnert med noen av de ovennevnte oppløsningene og deretter tørkes.
- Hvis et hetteglass knuses, gjøres som nevnt over etter at knust glass er plukket opp forsiktig slik at kutt i huden unngås.
- Hvis legemidlet kommer i kontakt med hud, skylles det berørte området med masse vann.
- Hvis legemidlet kommer i øynene, skylles godt med masse vann eller øyebadevann.
- Hvis legemidlet kommer i kontakt med et sår, kutt eller skadet hud, skylles godt med masse vann, og nødvendige medisinske tiltak iverksettes avhengig av injisert dose.

Disse instruksene for bruk, håndtering og destruksjon skal følges nøye.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merz Pharmaceuticals GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt/Main  
Tyskland

Postboks 11 13 53  
60048 Frankfurt/Main  
Tyskland

Telefon: +49-69/15 03-1  
Faks: +49-69/15 03-200

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

20-13588  
20-13589

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. februar 2021  
Dato for siste fornyelse:

### **10. OPPDATERINGSDATO**

08.02.2021