

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Bocouture 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning
Bocouture 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bocouture 50 enheter

1 injektionsflaska innehåller 50 enheter botulinumtoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner*.

Bocouture 100 enheter

1 injektionsflaska innehåller 100 enheter botulinumtoxin typ A (150 kD), fritt från komplexbildande proteiner*.

* *Botulinumtoxin typ A, renat från kulturer av Clostridium Botulinum (Hall strain)*

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska)
Vitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bocouture är indicerat för tillfällig förbättring av utseendet av linjer i övre delen av ansiktet hos vuxna under 65 år, när svårighetsgraden hos dessa linjer har en betydande psykologisk påverkan på patienten:

- vid måttliga till uttalade vertikala linjer som framträder mellan ögonbrynen vid maximalt rynkad panna (glabellaveck)
- vid måttliga till uttalade laterala periorbitala linjer som framträder vid maximalt leende (kråksparkar)
- vid måttliga till uttalade horisontella linjer i pannan som framträder vid maximal kontraktion.

4.2 Dosering och administreringsätt

På grund av skillnader i bestämningen av styrka är doserna för Bocouture inte utbytbara med andra beredningar med botulinumtoxin typ A.

För detaljerad information om kliniska studier med Bocouture i jämförelse med konventionellt botulinumtoxin typ A-komplex (900 kD), se avsnitt 5.1.

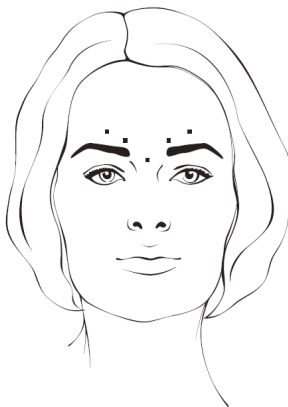
Allmänt

Bocouture får endast administreras av läkare som har särskild kompetens och kunskap om användningen av botulinumtoxin typ A.

Dosering

Vertikala linjer mellan ögonbrynen som framträder vid maximalt rynkad panna (glabellaveck)

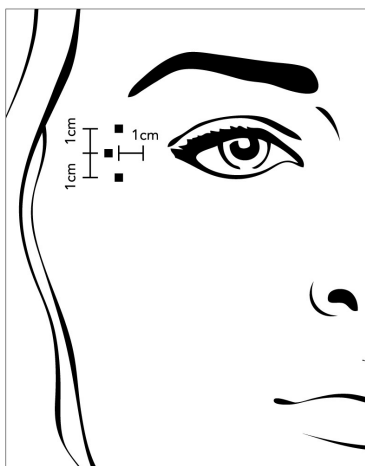
Efter beredning av Bocouture injiceras en dos på 4 enheter i vart och ett av de 5 injektionsställena: två injektioner i vardera korrugatormuskeln och en injektion i procerusmuskeln, vilket motsvarar en standarddos på 20 enheter. Dosen kan ökas av läkaren till upp till 30 enheter om det krävs för individen, med minst 3 månaders intervall mellan behandlingarna.



Förbättring av rynkdjupet mellan ögonbrynen som framträder vid maximalt rynkad panna (glabellaveck) sker vanligen inom 2 till 3 dagar med en maximal effekt vid dag 30. Effekten kvarstår upp till 4 månader efter injektionen.

Lateral periorbitala linjer som framträder vid maximalt leende (kråksparkar)

Efter beredning av Bocouture injiceras 4 enheter bilateralt i vart och ett av de 3 injektionsställena. En injektion placeras ca 1 cm lateralt från den beniga kanten av ögonhålan. De andra två injektionerna bör placeras ca 1 cm ovanför och under området för den första injektionen.



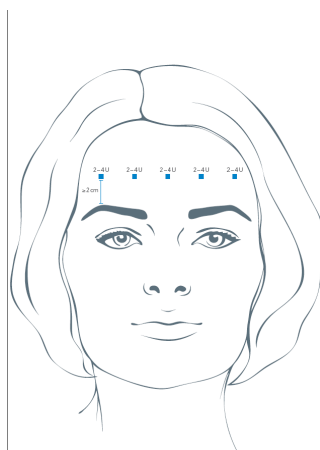
Den totala rekommenderade standarddosen per behandling är 12 enheter per sida (total dos: 24 enheter).

En förbättring av laterala periorbitala linjer som framträder vid maximalt leende (kråksparkar) sker vanligen inom de första 6 dagarna med en maximal effekt observerad vid dag 30. Effekten varar upp till 4 månader efter injektion.

Horisontella linjer i pannan som framträder vid maximal kontraktion

Det rekommenderade totala dosintervall är 10 till 20 enheter beroende på patientens individuella behov, med minst 3 månaders intervall mellan behandlingarna. Efter beredning av Bocouture injiceras

en dos på 10 till 20 enheter i frontalmuskeln vid fem horisontella injektionsställen i linje minst 2 cm ovanför kanten av ögonhålan. På varje injektionspunkt appliceras 2 enheter, 3 enheter eller 4 enheter.



En förbättring av de horisontella linjerna i pannan som framträder vid maximal kontraktion sker vanligen inom 7 dagar med maximal effekt observerad vid dag 30. Effekten varar upp till 4 månader efter injektionen.

Alla indikationer

Om ingen behandlingseffekt har uppträtt inom en månad efter den första injektionen, bör följande åtgärder vidtas:

- Analys av orsakerna till misslyckandet, t.ex. för låg dos, dålig injektionsteknik, möjlig utveckling av toxinneutraliserande antikroppar
- Dosjustering med hänsyn tagen till analys av den tidigare misslyckade behandlingen
- Bedömning av lämpligheten att behandla med botulinum-neurotoxin typ A
- Om inga biverkningar uppträder efter den första behandlingen, kan en andra behandlingskur inledas i överensstämmelse med ett intervall på minst 3 månader mellan första och påföljande behandlingar.

Särskilda patientgrupper

Det finns begränsade data från fas 3-studier med Bocouture hos patienter över 65 år. Innan ytterligare data finns tillgängliga i denna åldersgrupp rekommenderas inte Bocouture för användning till patienter över 65 år.

Pediatrik population

Säkerhet och effektivitet för Bocouture vid behandling av vertikala rynkor mellan ögonbrynen som framträder vid maximalt rynkad panna, laterala periorbitala linjer som framträder vid maximalt leende och horisontella linjer i pannan som framträder vid maximal kontraktion har inte studerats hos barn och ungdomar under 18 år. Bocouture rekommenderas därför inte till den pediatrika populationen.

Administreringssätt

Alla indikationer

Färdigberedd Bocouture är avsedd för intramuskulär injektion.

Efter beredning ska Bocouture användas omedelbart och får endast användas för en behandling per patient.

Färdigberedd Bocouture injiceras med en tunn steril nål (t.ex. 30-33 gauge/0,20–0,30 mm diameter/13 mm lång nål). En injektionsvolym på ca 0,04 till 0,1 ml per injektionsställe rekommenderas.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering och anvisningar för destruktion av injektionsflaskor finns i avsnitt 6.6.

Intervall mellan behandlingar ska inte vara kortare än 3 månader. Om behandlingen misslyckas eller om effekten avtar med upprepade injektioner bör alternativa metoder användas.

Vertikala linjer mellan ögonbrynen som framträder vid maximalt rynkad panna (glabellaveck)

Före och under injektionen bör tummen eller pekfingeret användas för att tillämpa ett fast tryck under kanten av ögonhålan för att förhindra diffusion av lösningen i denna region. Nålen placeras uppåtriktad och mot medellinjen och placeringen bör bibehållas under injektionen. För att minska risken för blefaroptos bör injektioner nära *levator palpebra superior* och in i den kraniella delen av *orbicularis oculi* undvikas. Injektioner i korrugatormuskeln bör göras i den mediala delen av muskeln och i det centrala partiet av muskelmassan åtminstone 1 cm ovanför den beniga kanten av ögonhålan.

Laterala periorbitala linjer som framträder vid maximalt leende (kråksparkar)

Injektionen ska göras intramuskulärt i *orbicularis oculi*-muskeln, direkt under dermis för att undvika diffusion av Bocouture. Injektioner alltför nära den stora zygomaticusmuskeln bör undvikas för att förhindra hängande mungipa.

Horisontella linjer i pannan som framträder vid maximal kontraktion

Paralysering av undre muskelfibrer genom injektion av Bocouture nära kanten av ögonhålan bör undvikas för att förhindra risken för ögonbrynsptos.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Generaliserad störning i muskelaktiviteten (t.ex. myastenia gravis, Eaton-Lamberts syndrom).
- Infektion eller inflammation vid tilltänkt injektionsställe.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Före administrering av Bocouture måste läkaren ha bekantat sig med patientens anatomi och med alla förändringar i anatomin som beror på tidigare kirurgiska ingrepp.

Försiktighet ska iakttas så att Bocouture inte injiceras i ett blodkärl.

Det bör beaktas att horisontella linjer i pannan inte bara kan vara dynamiska, utan även kan vara en följd av nedsatt hudelasticitet (t.ex. i samband med åldrande eller solskadad hud). I detta fall kanske inte patienterna svarar på behandling med botulinumtoxinprodukter.

Bocouture ska användas med försiktighet:

- om det finns någon typ av blödningsrubbning
- hos patienter som behandlas med antikoagulantia eller andra substanser som kan ha en antikoagulerande effekt

Lokal och avlägsen spridning av toxineffekt

Biverkningar kan uppstå av felplacerade injektioner av botulinum-neurotoxin typ A som tillfälligt paralyserar närliggande muskelgrupper.

Det har rapporterats om biverkningar som skulle kunna relateras till spridningen av botulinumtoxin typ A till ställen avlägsna från injektionsstället (se avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan uppleva uttalad muskelsvaghet.

Patienter eller vårdgivare ska rådas att omedelbart söka läkarvård om sväljningssvårigheter, tal- eller andningssvårigheter uppträder.

Befintliga neuromuskulära sjukdomar

Injektion av Bocouture rekommenderas inte till patienter med aspiration eller dysfagi i anamnesen.

Bocouture ska användas med försiktighet:

- hos patienter som lider av amyotrofisk lateral skleros
- hos patienter med andra sjukdomar som leder till perifera neuromuskulära störningar
- i avsedda muskler som visar en uttalad svaghet eller atrofi.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats med läkemedel med botulinum-neurotoxin typ A. Om allvarliga (t.ex. anafylaktiska reaktioner) och/eller omedelbara överkänslighetsreaktioner uppträder, ska lämplig medicinsk behandling sättas in.

Antikroppsbildning

Alltför frekventa doser kan öka risken för antikroppsbildning vilket kan leda till behandlingssvikt (se avsnitt 4.2).

Risken för antikroppsbildning kan minimeras genom att den lägsta effektiva dosen injiceras med längsta angivna intervall mellan injektioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga läkemedelsinteraktionsstudier har utförts.

Teoretiskt sett kan effekten av botulinum-neurotoxin förstärkas av aminoglykosidantibiotika eller andra läkemedel som interfererar med neuromuskulär transmission t.ex. muskelavslappande medel av tubokurarintyp.

Samtidig användning av Bocouture och aminoglykosider eller spektinomycin kräver därför särskild försiktighet. Perifera muskelrelaxantia bör användas med försiktighet, om nödvändigt minska initialdosen av relaxantia, eller genom att välja en substans med kortare effektduration såsom vekuron eller atrakurium, hellre än substanser med långtidseffekt.

4-aminokinoliner kan minska effekten av Bocouture.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas adekvata data från behandling av gravida kvinnor med botulinum-neurotoxin typ A. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Bocouture ska därför inte användas under graviditet, såvida inte det är absolut nödvändigt och den potentiella nyttan överväger risken.

Amning

Det är okänt om botulinum-neurotoxin typ A passerar över i bröstmjölk. Bocouture ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det saknas kliniska data från användning av botulinum-neurotoxin typ A. Inga biverkningar avseende manlig eller kvinnlig fertilitet sågs hos kaniner (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bocouture har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om att om asteni, muskelsvaghet, yrsel, synrubbingar eller hängande ögonlock uppträder, ska de inte köra bil, använda maskiner eller delta i andra eventuellt farliga aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Vanligen observeras biverkningar inom den första veckan efter behandlingen och är av övergående art. Biverkningarna kan vara relaterade till den aktiva substansen, injektionsproceduren, eller båda.

Biverkningar oberoende av indikation

Administrationsrelaterade biverkningar

Lokal smärta, inflammation, parestesi, hypoestesi, ömhet, svullnad, ödem, erytem, klåda, lokal infektion, hematom, blödning och/eller blåmärken har förknippats med injektionen.

Nålrelaterad smärta och/eller oro kan resultera i vasovagal respons, inklusive övergående symtomatisk hypotoni, illamående, tinnitus och synkope.

Biverkningar relaterade till substansklassen botulinumtoxin typ A

Lokal muskelsvaghet är en förväntad farmakologisk effekt av botulinumtoxin typ A. Blefaroptos, som kan orsakas av injektionstekniken, är förknippad med den farmakologiska effekten av Bocouture.

Toxinspridning

Vid behandling av andra indikationer med botulinumtoxiner har biverkningar relaterade till spridning av toxin avlägset från administreringsstället i mycket sällsynta fall rapporterats. Dessa symtom överensstämmer med effekter från botulinumtoxin typ A (uttalad muskelsvaghet, dysfagi och aspirationspneumoni med dödsfall som följd i vissa fall) (se avsnitt 4.4). Biverkningar som dessa kan inte helt uteslutas vid användning av Bocouture.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och/eller omedelbara överkänslighetsreaktioner som anafylaxi, serumsjuka, urtikaria, mjukdelsödem och dyspné har rapporterats i sällsynta fall. Vissa av dessa reaktioner har rapporterats efter användning av konventionellt botulinumtoxin typ A-komplex antingen enbart eller i kombination med andra produkter som är kända för att orsaka liknande reaktioner.

Biverkningar baserade på klinisk erfarenhet

Följande biverkningar har rapporterats med Bocouture. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Vertikala linjer mellan ögonbrynen som framträder vid maximalt rynkad panna (glabellaveck)

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Bronkit, nasofaryngit, influensaliknande sjukdom	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Insomnia	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
Ögon	Ögonlocksödem, ögonlocksptos, dimsyn	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Pruritus, hudknutor, ögonbrynsptos	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mefisto-tecken (lateral förhöjning av ögonbryn)	Vanliga
	Muskelryckningar, muskelkramper, ansiktsasymmetri (asymmetriska ögonbryn)	Mindre vanliga

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, (lokal) ömhet, trötthet, obehag (tyngdkänsla i ögonlock/ögonbryn)	Mindre vanliga
Blodkärl	Hematom	Mindre vanliga

Laterala periorbitala linjer som framträder vid maximalt leende (kråksparkar)

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Ögon	Ögonlocksödem, torra ögon	Vanliga
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Hematom vid injektionsstället	Vanliga

Linjer i övre delen av ansiktet

Organsystemklass	Biverkningar	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Hypoestesi	Vanliga
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Hematom vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, obehag (tyngdkänsla i frontalområdet)	Vanliga
Ögon	Ögonlocksptos, torra ögon	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Ögonbrynsptos	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ansiktsasymmetri, Mefisto-tecken (lateral förhöjning av ögonbrynen)	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga

Erfarenhet efter marknadsföring

Följande biverkningar har rapporterats som ”ingen känd frekvens” efter användning av Bocouture efter lansering och oberoende av indikation:

Organsystemklass	Biverkningar
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner såsom svullnad, ödem (även långt bort från injektionsstället), erytem, klåda, hudutslag (lokalt och generaliserat) och andfåddhet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelatrofi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande symtom

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering:

Förhöjda doser av botulinum-neurotoxin typ A kan resultera i uttalad neuromuskulär paralyt utanför injektionsstället med flera olika symtom. Symtom kan inkludera allmän svaghet, ptos, diplopi,

andningssvårigheter, talsvårigheter, förlamning av andningsmuskulaturen eller sväljsvårigheter vilket kan leda till aspirationspneumoni.

Åtgärder i händelse av överdosering:

I händelse av överdosering ska patienten övervakas medicinskt för symtom på uttalad muskelsvaghet eller muskelförlamning. Symtomatisk behandling kan vara nödvändig. Andningsstöd kan krävas om förlamning av andningsmuskulaturen uppträder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga muskelavslappande, perifert verkande medel,
ATC-kod: M03AX01

Botulinum-neurotoxin typ A blockerar den kolinerga transmissionen i den neuromuskulära synapsen genom att hämma frisättning av acetylkolin. Nervändsluten i den neuromuskulära synapsen svarar inte längre på nervimpulser, och frisättning av neurotransmittorn hindras (kemisk denervering). Impulsöverföringen återställs genom bildning av nya nervändslut och återkoppling med motoriska ändplattor.

Verkningsmekanism

Mekanismen genom vilken botulinum-neurotoxin typ A verkar på de kolinerga nervändsluten kan beskrivas som en fyrstegsprocess med följande steg:

- **Bindning:** Den tunga kedjan i botulinum-neurotoxin typ A binder med exceptionell hög selektivitet och affinitet till receptorer som endast finns i kolinerga nervändslut.
- **Internalisering:** Sammandragning av nervändslutets membran och absorption av toxin i nervändslutet (endocytos).
- **Förflyttning:** Det aminoterminala segmentet av neurotoxinets tunga kedja bildar en por i vesikelmembranet, disulfidbindningen klyvs och neurotoxinets lätta kedja passerar genom poren in i cytosolen.
- **Effekt:** Efter att den lätta kedjan frigjorts, klyver den med hög specificitet målprotein (SNAP 25) som är essentiellt för frisättningen av acetylkolin.

Fullständig återhämtningen av ändplattfunktion/impulsöverföring efter den intramuskulära injektion sker normalt inom 3-4 månader då nervändslut vuxit ut och återförenats med den motoriska ändplattan.

Resultat av de kliniska studierna

Vertikala linjer mellan ögonbrynen som framträder vid maximalt rynkad panna (glabellaveck)

Totalt 994 personer med måttliga till svåra glabellära rynklinjer vid maximal rynkning av pannan deltog i studier med Bocouture på indikationen glabellära rynklinjer. Av dessa behandlades 169 personer (≥ 18 år) med Bocouture under huvudperioden av den pivotala dubbelblinda placebokontrollerade fas III-studien, och 236 personer behandlades i den öppna förlängningen (OLEX – open label extension) av samma studie. Behandlingsframgången definierades som ”ingen” eller ”lätt” på en 4-punkts ansiktsrynskala enligt prövarens bedömning vid vecka 4 vid maximalt rynkad panna. Studien visade statistiskt signifikant och kliniskt relevant effekt av 20 enheter Bocouture jämfört med placebo. Den totala förbättringsfrekvensen var 51,5 % i Bocouture-gruppen jämfört med 0 % i placebogruppen. Ingen försämring observerades hos någon patient behandlad med Bocouture i den pivotala studien. Detta verifierades av det högre antal som vid dag 30 svarade på behandling enligt ansiktsrynskskalan (Facial Wrinkle Scale) vid maximal rynkning av pannan, enligt både prövarens och patientens bedömning. En signifikant högre andel patienter som fick 20 enheter Bocouture svarade på behandling, jämfört med placebo.

Analys av undergrupper visade att effekt hos patienter äldre än 50 år är lägre än för yngre patienter. Av dessa var 113 patienter 50 år eller yngre och 56 patienter äldre än 50 år. Effekt hos män är lägre än hos kvinnor. Av dessa var 33 män och 136 kvinnor.

Terapeutisk ekvivalens av Bocouture jämfört med ett jämförelsepreparat, Vistabel/Botox, innehållande botulinumtoxin A-komplex (onabotulinumtoxinA, 900 kD) visades i två jämförande, prospektiva, multicenter, randomiserade, dubbelblinda studier (n = 631) med enkeldoser (20 respektive 24 enheter). Studieresultaten visade att Bocouture och jämförelsepreparatet har jämförbar effekt- och säkerhetsprofil hos patienter med måttliga till svåra glabellaveck vid användning med doskonverteringsförhållandet 1:1 (se avsnitt 4.2).

Långsiktig säkerhet med upprepad dosering (20 enheter) vid behandling av glabellaveck har visats i en fas III-studie under en behandlingsperiod på upp till 2 år med upp till 8 behandlingscykler i rad (MRZ 60201-0609, n=796) [Rzany et al., 2013].

Lateral periorbitala linjer som framträder vid maximalt leende (kråksparkar)

I en fas III-studie, behandlades 111 individer med måttliga till svåra periorbitala linjer (kråksparkar) vid maximalt leende under 1 cykel med 12 enheter Bocouture eller placebo per sida (höger/vänster ögonområde) jämförande ett 3-punkts- och ett 4-punkts injektionsschema. Behandlingsframgång definierades som en förbättring med minst en punkt på en 4-punktsskala vid utvärdering av en oberoende bedömare vid vecka 4 med användning av standardiserade digitala fotografier tagna vid maximalt leende för varje ögonområde jämfört med utgångsläget. Både 3-injektions- och 4-injektionsschemat uppvisade överlägsenhet över placebo. För 3-punktsschemat visade 69,9 % av individerna i Bocouture-gruppen förbättring jämfört med 21,4 % av individerna i placebogruppen, och för 4-punktsschemat 68,7 % respektive 14,3 %. Ingen försämring visades hos individer behandlade med Bocouture. Detta verifierades genom det högre antal som svarade på behandlingen vid dag 30 enligt 4-punktsskalan vid maximalt leende, enligt både prövarens och patientens bedömning, visande en signifikant högre andel responderande bland patienterna som fick 12 enheter Bocouture per ögonområde jämfört med placebo.

Linjer i övre delen av ansiktet

Effekt och säkerhet av 54 till 64 enheter Bocouture i den kombinerade behandlingen av linjer i övre delen av ansiktet (glabellaveck, laterala periorbitala linjer och horisontella linjer i pannan) undersöktes i en placebokontrollerad fas III-studie omfattande 156 individer. Svarande patienter definierades som patienter som hade poäng på "ingen" eller "lätt" vid maximal kontraktion enligt prövarens bedömning på 5-punkts Merz Aesthetics-skalar. Analysen visade statistiskt signifikanta behandlingsskillnader och höga svarsfrekvenser för Bocouture vid behandling av glabellaveck, laterala periorbitala linjer och horisontella linjer i pannan ensamt samt för alla områden kombinerade: Totalt 82,9 % av individerna behandlade med Bocouture svarade på behandling vid glabellaveck medan ingen av de placebobehandlade individerna svarade. För laterala periorbitala linjer sågs svar för totalt 63,8 % av individerna behandlade med Bocouture jämfört med 2,0 % av individerna behandlade med placebo. Totalt 71,4 % av individerna behandlade med Bocouture svarade på behandling av horisontella linjer i pannan medan bara en individ behandlad med placebo svarade (2,0 %). För alla tre områden kombinerade rapporterades svar för majoriteten av individerna i Bocouture-gruppen (54,3 %) och för ingen av individerna i placebogruppen (0,0 %).

Långsiktig säkerhet och tolerans för 54 till 64 enheter Bocouture har visats i en prospektiv, öppen fas III-studie med upprepad dosering under en behandlingsperiod på mer än ett år, med 4 på varandra följande injektionscykler för totalt 125 patienter med måttliga till svåra linjer i övre delen av ansiktet.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Bocouture för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av muskelinducerade rynkor (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän beskrivning av den aktiva substansen

Klassiska kinetiska studier och distributionsstudier kan inte utföras med botulinum-neurotoxin typ A, då den aktiva substansen används i så små kvantiteter (pikogram per injektion) och binder sig snabbt och irreversibelt till kolinerga nervändslut.

Naturligt botulinumtoxin typ A är ett komplex med hög molekylvikt, som förutom neurotoxinet (150 kD) innehåller andra, icke-toxiska proteiner som hemagglutiner och nonhemagglutiner. Till skillnad från konventionella preparat innehållande botulinumtoxin typ A-komplex så innehåller Bocouture rent (150 kD) neurotoxin då det är fritt från komplexbildande proteiner och således har ett lågt innehåll av främmande proteiner. Det främmande proteininnehållet som administreras anses vara en av faktorerna för sekundär terapivikt.

Det har påvisats att botulinum-neurotoxin typ A genomgår retrograd axonal transport efter intramuskulär injektion. Retrograd transsynaptisk passage av botulinum-neurotoxin typ A till centrala nervsystemet har dock inte påvisats vid terapeutiskt relevanta doser.

Receptorbundet botulinum-neurotoxin typ A upptas av nervändslutet genom endocytos innan det når sitt mål (SNAP-25) och slutligen bryts ned intracellulärt. Fritt cirkulerande molekyler av botulinum-neurotoxin typ A, som inte har bundit till receptorer i presynaptiska, kolinerga nervändslut, fagocyteras eller pinocyteras och förstörs som andra fritt cirkulerande proteiner.

Distribution av den aktiva substansen i patient

Farmakokinetiska studier med Bocouture på människa har inte utförts på grund av ovan nämnda skäl.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende kardiologisk och intestinal säkerhetsfarmakologi visar inte några särskilda risker för människa.

De fynd som gjorts vid toxikologiska studier vid upprepad dosering med Bocouture hänför sig framförallt till dess farmakodynamiska effekter, d.v.s. atoni, pares och atrofi i den injicerade muskeln.

Inga bevis för lokal intolerabilitet har visats. Reproduktionsstudier med Bocouture visade varken oönskade effekter på fertiliteten hos han- eller honkaniner eller några direkta effekter på embryofetal eller på pre- och postnatal utveckling hos råttor och/eller kaniner. Administrering vid olika intervall (varje dag eller mindre frekvent) av doser av Bocouture i embryotoxicitetsstudier som visade minskad kroppsvikt för moderdjuret ökade emellertid antalet missfall hos kaniner och minskade fostervikten något hos råttor. En kontinuerlig systemisk exponering av honorna under den (okända) känsliga fasen av organogenesen som en förutsättning för framkallande av teratogena effekter kan inte nödvändigtvis förutsättas i dessa studier. I enlighet härmed var säkerhetsmarginalerna med avseende på klinisk behandling i allmänhet små när det gäller höga kliniska doser.

Inga studier av gentoxicitet eller karcinogenicitet har utförts med Bocouture.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin
Sackaros

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Färdigberedd injektionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet för det färdigblandade preparatet har visats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C-8 °C, om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisning efter beredning av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska (typ 1-glas) med propp (brombutylgummi) och barnsäker försegling (aluminium).

Förpackningsstorlekar om 1, 2, 3 eller 6 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

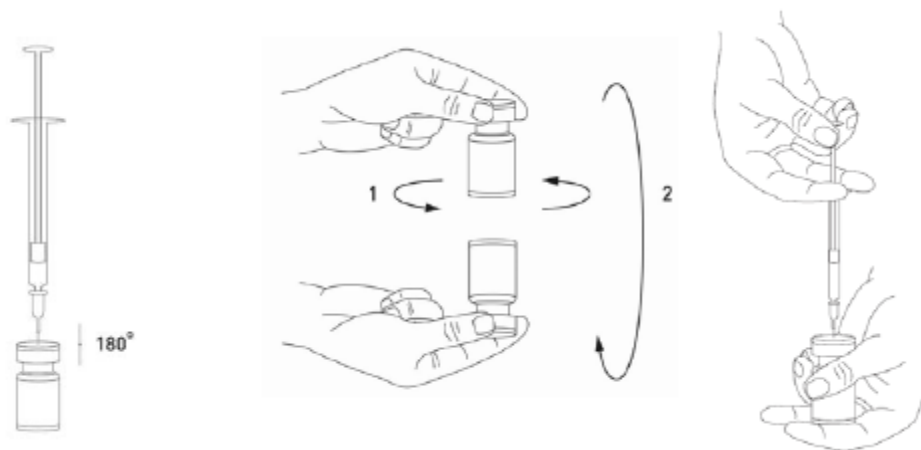
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning

Bocouture rekonstitueras före användning med natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %).

Beredning och spädning ska utföras enligt god klinisk praxis, med särskild hänsyn tagen till aseptik.

Beredning av injektionsflaskans innehåll och färdigställandet av sprutan bör ske över pappershanddukar med plastad yta för att fånga upp eventuellt spill. En lämplig mängd spädningsvätska dras upp i en spruta. En 20-27 gauge kort avfasad nål rekommenderas för beredning. Efter vertikal införande av nålen genom gummiproppen ska spädningsvätskan injiceras försiktigt i injektionsflaskan för att förhindra skumbildning. Injektionsflaskan ska kasseras om dess vakuum inte drar in spädningsvätskan i injektionsflaskan. Ta bort sprutan från injektionsflaskan och blanda Bocouture med spädningsvätskan genom att försiktigt snurra och vända injektionsflaskan – skaka inte kraftigt. Vid behov ska nålen som använts vid beredningen vara kvar i injektionsflaskan och den mängd lösning som krävs dras upp med en ny steril spruta lämplig för injektion.



Färdigberedd Bocouture är en klar färglös lösning.

Använd inte Bocouture om lösningen ser grumlig ut eller innehåller flock eller partiklar.

Följande tabell visar möjlig spädning för Bocouture 50 och 100 enheter:

Resulterande dos (i enheter per 0,1 ml)	Tillsatt spädningsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning)	
	Injektionsflaska med 50 enheter	Injektionsflaska med 100 enheter
5 enheter	1 ml	2 ml
4 enheter	1,25 ml	2,5 ml

All injektionslösning som har förvarats i mer än 24 timmar samt all oanvänd injektionslösning ska kasseras.

Rutin för säker destruktion av injektionsflaskor, sprutor och använt material

Alla oanvända injektionsflaskor eller resterande lösning i injektionsflaskan och/eller sprutor ska autoklaveras. Alternativt kan rester av Bocouture inaktiveras med tillsats av en följande lösningar: 70 % etanol, 50 % isopropanol, 0,1 % SDS (anjondetergent), utspädd natriumhydroxidlösning (0,1 N NaOH) eller utspädd natriumhypokloritlösning (minst 0,1 % NaOCl).

Efter inaktivering ska injektionsflaskor, sprutor och material inte tömmas och måste kasseras i lämpliga behållare och kastas enligt lokala föreskrifter.

Rekommendationer om någon incident uppkommer vid hantering av botulinumtoxin typ A

- Utspilld produkt måste torkas upp: antingen med absorberande material impregnerat med någon av de lösningar som anges ovan för torr produkt, eller med torrt absorberande material för rekonstituerad produkt.
- Kontaminerade ytor ska rengöras med absorberande material impregnerat med någon av de lösningar som anges ovan och därefter torkas.
- Om en injektionsflaska krossas, förfar enligt ovan genom att försiktigt samla upp glasbitarna och torka upp produkten utan att skärsår uppkommer.
- Om produkten kommer i kontakt med hud, skölj området med rikliga mängder vatten.
- Om produkt kommer in i ögonen, skölj noga med rikliga mängder vatten eller med ögonsköljlösning.
- Om produkt kommer i kontakt med ett sår eller på skadad hud, skölj noga med rikliga mängder vatten och vidta lämpliga medicinska åtgärder beroende på injicerad dos.

Dessa instruktioner för hantering och kassering ska följas strikt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt/Main
Tyskland
tfn: +49-69/15 03-1
fax: +49-69/15 03-200

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bocouture 50 enheter: 43846
Bocouture 100 enheter: 53023

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Bocouture 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning:
Datum för det första godkännandet: 2010-09-24
Datum för den senaste förnyelsen: 2015-06-10

Bocouture 100 enheter pulver till injektionsvätska, lösning:
Datum för det första godkännandet: 2016-09-08
Datum för den senaste förnyelsen: 2020-01-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-05-07