

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bocouture 50 eenheden poeder voor oplossing voor injectie
Bocouture 100 eenheden poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bocouture 50 eenheden

Eén injectieflacon bevat 50 eenheden botulinetoxine type A (150 kDa), vrij van complexerende proteïnen*.

Bocouture 100 eenheden

Eén injectieflacon bevat 100 eenheden botulinetoxine type A (150 kDa), vrij van complexerende proteïnen*.

* *Botulinum toxine type A, gezuiverd uit Clostridium Botulinum (Hall strain)*

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie)
Wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bocouture is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen jonger dan 65 jaar voor de tijdelijke verbetering van het uiterlijk van lijnen in het bovenste gedeelte van het gezicht, als de ernst van deze lijnen een belangrijke psychologische belasting heeft voor de patiënt, bij:

- matige tot ernstige verticale lijnen tussen de wenkbrauwen, die bij maximaal fronsen zichtbaar zijn (glabella fronslijnen), en/of
- matige tot ernstige laterale periorbitale lijnen die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn (kraaienvoetjes), en/of
- matige tot ernstige horizontale voorhoofdslijnen die bij maximale contractie zichtbaar zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vanwege verschillen in de eenheden in de potency-test, zijn de doseringseenheden voor Bocouture niet onderling verwisselbaar met die van andere preparaten met botulinetoxine type A.

Voor gedetailleerde informatie over klinische studies met Bocouture in vergelijking met het conventionele botulinetoxine type A complex (900 kDa), zie rubriek 5.1.

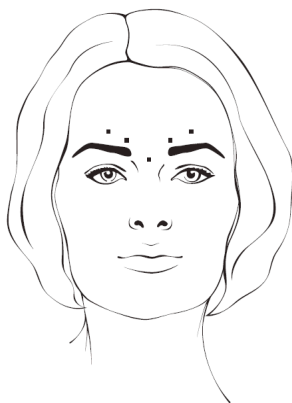
Algemeen

Bocouture mag alleen toegediend worden door artsen met de nodige kwalificaties en de vereiste ervaring in de toediening van botulinetoxine type A.

Dosering

Verticale lijnen tussen de wenkbrauwen die bij maximaal fronsen zichtbaar zijn (glabella fronslijnen)

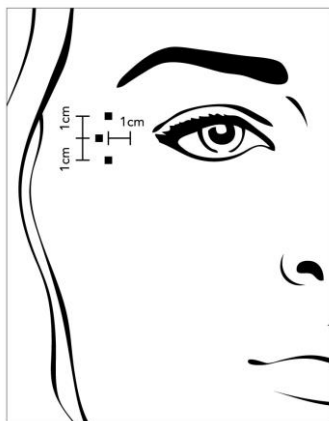
Na reconstitutie van Bocouture wordt een dosis van 4 eenheden geïnjecteerd in elk van de 5 injectieplaatsen: twee injecties in elke musculus corrugator en één injectie in de musculus procerus, wat overeenkomt met een standaarddosis van 20 eenheden. De dosis mag door de arts verhoogd worden tot maximaal 30 eenheden indien de individuele behoeften van de patiënten dit vereisen, met ten minste een interval van drie maanden tussen de behandelingen.



Een verbetering van de verticale lijnen tussen de wenkbrauwen die bij het maximaal fronsen zichtbaar zijn (glabella fronslijnen), treedt gewoonlijk op binnen 2 tot 3 dagen en het maximaal effect wordt waargenomen op dag 30. Het effect duurt tot 4 maanden na de injectie.

Laterale periorbitale lijnen die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn (kraaienpootjes)

Na reconstitutie van Bocouture worden 4 eenheden bilateraal geïnjecteerd in elk van de 3 injectieplaatsen: 1 injectie wordt ongeveer één centimeter lateraal geplaatst van het benige deel van de orbitale rand. De andere twee injecties moeten elk ongeveer 1 cm boven en onder het gebied van de eerste injectie worden geplaatst.

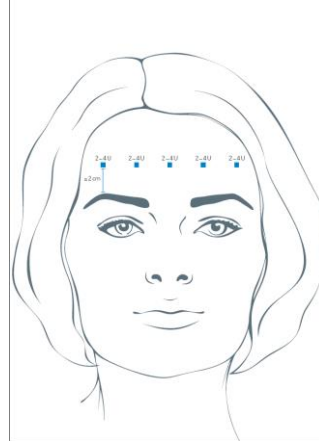


De totale aanbevolen standaarddosis per behandeling is 12 eenheden per kant (totale dosis: 24 eenheden).

Een verbetering van de laterale periorbitale lijnen die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn (kraaienpootjes) treedt meestal op in de eerste 6 dagen en het maximum effect wordt waargenomen op dag 30. Het effect houdt tot 4 maanden na de injectie aan.

Horizontale voorhoofdslijnen die bij maximale contractie zichtbaar zijn

Het aanbevolen totale dosisbereik is 10 tot 20 eenheden, afhankelijk van de individuele behoeften van de patiënt, met ten minste een interval van drie maanden tussen de behandelingen. Na reconstitutie van Bocouture wordt een totale dosis van 10 tot 20 eenheden geïnjecteerd in de musculus frontalis in vijf horizontaal uitgelijnde injectieplaatsen, minimaal twee centimeter boven de orbitale rand. Per injectiepunt worden respectievelijk 2 eenheden, 3 eenheden of 4 eenheden geïnjecteerd.



Een verbetering van de horizontale voorhoofdslijnen die bij maximale contractie zichtbaar zijn, vindt meestal plaats binnen 7 dagen en het maximale effect wordt waargenomen op dag 30. Het effect houdt tot 4 maanden na de injectie aan.

Alle indicaties

Als er binnen één maand na de eerste injectie geen effect van de behandeling optreedt, moeten de volgende maatregelen worden genomen:

- Een analyse naar de redenen van non-respons, bijv. te lage dosis, gebrekkige injectietechniek, mogelijke vorming van neurotoxine-neutraliserende antilichamen
- Een dosisaanpassing, rekening houdend met de analyse van het meest recente therapie-falen
- Herziening van de botulinetoxine type A behandeling als een geschikte therapie
- Als er geen ongewenste reacties optraden tijdens de initiële behandeling, kan een volgende behandelcyclus uitgevoerd worden mits voldaan wordt aan het minimum interval van 3 maanden tussen de initiële en de herhaalde behandeling.

Speciale populaties

De klinische gegevens uit fase III studies van Bocouture bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn beperkt. Tot verdere gegevens beschikbaar zijn in deze leeftijdsgroep, wordt Bocouture niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Bocouture bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld voor de behandeling van verticale lijnen tussen de wenkbrauwen die bij een maximale contractie zichtbaar zijn, laterale periorbitale lijnen die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn en horizontale voorhoofdslijnen die bij een maximale contractie zichtbaar zijn. Daarom wordt Bocouture niet aanbevolen bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Alle indicaties

Gereconstitueerd Bocouture is bestemd voor intramusculaire injectie.

Na reconstitutie moet Bocouture onmiddellijk gebruikt worden. Het geneesmiddel mag slechts gebruikt worden voor één behandeling per patiënt.

Gereconstitueerd Bocouture wordt geïnjecteerd met behulp van een dunne steriele naald (bijv. een naald van 30-33 gauge/0,20-0,30 mm diameter/13 mm lengte). Een injectievolume van ongeveer 0,04 tot 0,1 ml per injectieplaats wordt aanbevolen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening en instructies over het verwijderen van de injectieflacons, zie rubriek 6.6.

De intervallen tussen behandelingen mogen niet korter zijn dan 3 maanden. Als de behandeling faalt of het effect afneemt bij herhaalde injecties, moeten alternatieve behandelmethodes worden gebruikt.

Verticale lijnen tussen de wenkbrauwen die bij maximaal fronsen zichtbaar zijn (glabella fronslijnen)

Voor en tijdens de injectie moet de duim of wijsvinger gebruikt worden om stevige druk uit te oefenen onder de rand van de oogkas om diffusie van de oplossing in deze regio te voorkomen. Tijdens de injectie moet de naald superieur en mediaal uitgelijnd blijven. Om het risico op blepharoptosis te verminderen, moeten injecties in de buurt van de musculus levator palpebrae superioris en in het craniale deel van de musculus orbicularis oculi vermeden worden. Injecties in de musculus corrugator moeten uitgevoerd worden in het mediale deel van de spier en in het centrale deel van de spierbuik, minstens één centimeter boven de benige rand van de oogkas.

Laterale periorbitale lijnen die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn (kraaienvoetjes)

De injectie moet intramusculair worden gegeven in de musculus orbicularis oculi, direct onder de huid om diffusie van Bocouture te voorkomen. Injecties te dicht bij de musculus zygomaticus major moeten worden vermeden om ptosis van de lip te voorkomen.

Horizontale voorhoofdslijnen die bij maximale contractie zichtbaar zijn

Verlamming van de lagere spiervezels door Bocouture dichtbij de orbitale rand te injecteren, moet worden vermeden om de kans op ptosis van de wenkbrauw te verminderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Algemene stoornissen van de spieractiviteit (bijv. myasthenia gravis, het syndroom van Eaton-Lambert).
- Een infectie of ontsteking op de voorgestelde injectieplaats.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Vooraf aan de toediening van Bocouture moet de arts op de hoogte zijn van de anatomie van de patiënt en alle veranderingen in de anatomie als gevolg van vroegere chirurgische procedures.

Voorzichtigheid is geboden om zeker te zijn dat Bocouture niet ingespoten wordt in een bloedvat.

Er moet rekening worden gehouden met het feit dat horizontale voorhoofdslijnen niet alleen dynamisch kunnen zijn, maar ook het gevolg kunnen zijn van het verlies van elasticiteit van de huid (bijv. verband houdend met veroudering of fotobeschadiging). In dit geval kan het zijn dat patiënten niet reageren op botulinetoxineproducten.

Bocouture moet met voorzichtigheid worden gebruikt:

- als er bij de patient sprake is van een bloedingsstoornis van enig type;
- bij patiënten die een antistollingstherapie ontvangen of andere substanties die een antistollende werking hebben.

Plaatselijke en verder gelegen verspreiding van het toxine effect

Door verkeerd geplaatste injecties van botulinetoxine type A kunnen zich bijwerkingen voordoen die dichtbijgelegen spiergroepen tijdelijk verlammen.

Er zijn bijwerkingen gemeld die verband zouden kunnen houden met de verspreiding van botulinetoxine type A naar plaatsen die op enige afstand gelegen zijn van de injectieplaats (zie rubriek 4.8).

Patiënten die worden behandeld met therapeutische doses kunnen een overmatige spierzwakte ervaren.

Patiënten of verzorgers moeten aangeraden worden om onmiddellijk medische hulp te zoeken als er zich slik-, spraak- of ademhalingsstoornissen voordoen.

Reeds bestaande neuromusculaire stoornissen

Het injecteren van Bocouture wordt niet aangeraden bij patiënten met een voorgeschiedenis met aspiratie of dysfagie.

Bocouture moet met voorzichtigheid gebruikt worden:

- bij patiënten die lijden aan amyotrofe laterale sclerose
- bij patiënten met andere ziekten die leiden tot perifere neuromusculaire disfunctie
- in te behandelen spieren die uitgesproken spierzwakte of atrofie vertonen.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met botulineneurotoxine type A producten. Indien er zich ernstige (bijvoorbeeld anafylactische reacties) en/of directe overgevoeligheidsreacties voordoen, moet adequate medische therapie worden ingesteld.

Antilichaamvorming

Een te frequente toediening kan het risico op de vorming van antilichamen verhogen, wat kan leiden tot het falen van de behandeling (zie rubriek 4.2).

Het potentieel voor antilichaamvorming kan worden geminimaliseerd door de laagst effectieve dosis te injecteren, met het langst mogelijke interval tussen de injecties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met geneesmiddelen uitgevoerd.

Theoretisch gezien kan het effect van botulineneurotoxine versterkt worden door aminoglycoside antibiotica of andere geneesmiddelen die interfereren met de neuromusculaire transmissie, bijv. tubocurarine-achtige spierverslappers.

Daarom vereist de gelijktijdige toediening van Bocouture en aminoglycosiden of spectinomycine bijzondere voorzichtigheid. Perifere spierverslappers moeten met voorzichtigheid worden gebruikt, indien nodig, door de startdosis van de spierverslapper te verlagen of door een middellang werkende stof te gebruiken, zoals vecuronium of atracurium, in plaats van stoffen met een langduriger effect.

4-Aminoquinolines kunnen het effect van Bocouture verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van botulineneurotoxine type A bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Daarom mag Bocouture niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk en tenzij het mogelijke therapeutische voordeel opweegt tegen de risico's.

Borstvoeding

Het is onbekend of botulineneurotoxine type A in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom dient Bocouture niet te worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische data over het gebruik van botulineneurotoxine type A. Er werden geen nadelige effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen bij konijnen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bocouture heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd dat als asthenie, spierzwakte, duizeligheid, gezichtsstoornissen of hangende oogleden optreedt, ze zich moeten onthouden van autorijden of bezig te zijn met andere mogelijk gevaarlijke activiteiten.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gewoonlijk waargenomen binnen de eerste week na de behandeling en ze zijn tijdelijk van aard. Bijwerkingen kunnen verband houden met de werkzame stof, de injectiemethode of beide.

Bijwerkingen onafhankelijk van de indicatie:

Toedieningsgerelateerde bijwerkingen

Gelocaliseerde pijn, ontsteking, paresthesie, hypesthesie, pijngevoeligheid, zwelling, oedeem, erytheem, jeuk, gelocaliseerde infectie, hematoom, bloedingen en/of blauwe plekken kunnen verband houden met de injectie. Pijn door en/of angst voor naalden kunnen resulteren in vasovagale reacties, waaronder tijdelijke symptomatische hypotensie, misselijkheid, tinnitus en syncope.

Bijwerkingen van de geneesmiddelklasse botulinetoxine type A

Gelocaliseerde spierzwakte is een verwacht farmacologisch effect van botulinetoxine type A. Blefaroptose, wat veroorzaakt kan zijn door de injectietechniek, wordt geassocieerd met het farmacologisch effect van Bocouture.

Verspreiding van toxine

Wanneer andere indicaties met botulinetoxinen worden behandeld, werden zeer zelden bijwerkingen gemeld die op enige afstand gelegen waren van de injectieplaats, die symptomen veroorzaken die consistent zijn met botulinetoxine type A effecten (overmatige spierzwakte, dysfagie en aspiratiepneumonie met in sommige gevallen een dodelijke afloop) (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen zoals deze kunnen niet volledig uitgesloten worden bij het gebruik van Bocouture.

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en/of directe overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, serumziekte, urticaria, oedeem van de weke delen en dyspneu zijn zelden gerapporteerd.

Sommige van deze reacties zijn gerapporteerd na het gebruik van het conventionele botulinetoxine type A complex, alleen of in combinatie met andere stoffen waarvan bekend is dat ze soortgelijke reacties veroorzaken.

Bijwerkingen uit klinische ervaring

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met Bocouture. De frequentie categorieën worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Verticale lijnen tussen de wenkbrauwen die bij maximaal fronsen zichtbaar zijn (glabella fronslijnen)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bronchitis, nasofaryngitis, griepachtige symptomen	Soms
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
Oogaandoeningen	Oedeem van het ooglid, ptosis van het ooglid, wazig zicht	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, huidknobbel, ptosis van de wenkbrauw	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Mephisto-effect (lateraal optrekken van de wenkbrauwen)	Vaak
	Spiertrekkingen, spierspasmus, asymmetrie van het gezicht (asymmetrie van de wenkbrauwen)	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Hematoom op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, (lokale) fijngevoeligheid, vermoeidheid, ongemak (gevoel van zwaarte van het ooglid/de wenkbrauw)	Soms
Bloedvataandoeningen	Hematoom	Soms

Laterale periorbitale lijnen die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn (kraaienpootjes)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Oogaandoeningen	Oedeem van het ooglid, droge ogen	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Hematoom op de injectieplaats	Vaak

Lijnen in het bovenste gedeelte van het gezicht

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Hypo-esthesie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Hematoom op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, ongemak (gevoel van zwaarte van het frontale gebied)	Vaak
Oogaandoeningen	Ptosis van het ooglid, droge ogen	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Ptosis van de wenkbrauw	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Asymmetrie van het gezicht, Mephisto-effect (lateraal optrekken van de wenkbrauwen)	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak

Ervaring na het in de handel brengen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met frequentie niet bekend voor het gebruik van Bocouture sinds marktintroductie, onafhankelijk van de indicatie:

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties zoals zwelling, oedeem (ook op enige afstand gelegen dan de injectieplaats), erytheem, pruritus, huiduitslag (lokaal en algemeen) en kortademigheid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spietatrofie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige symptomen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering:

Verhoogde doses van botulineneurotoxine type A kunnen leiden tot een uitgesproken neuromusculaire paralyse op afstand van de injectieplaats, met een verscheidenheid aan symptomen. Symptomen kunnen o.a. de volgende zijn: algemene zwakte, ptosis, diplopie, ademhalingsproblemen, spraakproblemen, verlamming van de ademhalingsspieren of slikproblemen die kunnen leiden tot aspiratiepneumonie.

Maatregelen in geval van overdosering:

In geval van overdosering moet de patiënt medisch gecontroleerd worden op symptomen als extreme spierzwakte of spierverlamming. Een symptomatische behandeling kan nodig zijn. Als er paralyse van de ademhalingsspieren optreedt, kan ademhalingsondersteuning noodzakelijk zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spierrelaxantia, perifeer werkende stoffen
ATC-code: M03AX01

Botulineneurotoxine type A blokkeert de cholinerge transmissie ter hoogte van de neuromusculaire junctie door het vrijkomen van acetylcholine te remmen. De zenuwuiteinden van de neuromusculaire junctie reageren niet langer op zenuwimpulsen, en de secretie van de neurotransmitter ter hoogte van de motorische eindplaten wordt verhinderd (chemische denervatie). Het herstel van de impulsoverdracht wordt verkregen door de vorming van nieuwe zenuwuiteinden en de heraansluiting met de motorische eindplaten.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme waardoor botulineneurotoxine type A zijn effecten uitoefent op de cholinerge zenuwuiteinden, kan beschreven worden door een sequentieel proces in vier stappen dat de volgende stappen omvat:

- Binding: De zware keten van botulineneurotoxine type A bindt zich met uitzonderlijk hoge selectiviteit en affiniteit aan receptoren die alleen gevonden worden op cholinerge zenuwuiteinden.
- Internalisatie: Constrictie van het membraan van het zenuwuiteinde en absorptie van toxine in het zenuwuiteinde (endocytose).
- Translocatie: Het amino-terminaal segment van de zware keten van de neurotoxine vormt een porie in het blaasjesmembraan, de disulfidebinding wordt gesplitst en de lichte keten van de neurotoxine passeert door de porie in het cytosol.
- Effect: Nadat de lichte keten is afgegeven, splitst deze zeer specifiek de targetproteïne (SNAP25) dat essentieel is voor de afgifte van acetylcholine.

Het volledig herstel van de eindplaatfunctie/impulsoverdracht na intramusculaire injectie treedt normaal op binnen de drie à vier maanden naarmate de zenuwuiteinden uitlopen en opnieuw aansluiten aan de motorische eindplaat.

Resultaten van klinische studies

Verticale lijnen tussen de wenkbrauwen die bij maximaal fronsen zichtbaar zijn (glabella fronslijnen)

Een totaal van 994 personen met middelmatige tot ernstige glabella fronslijnen, te zien bij maximaal fronsen, participeerden in studies met Bocouture bij de indicatie

glabella fronslijnen. In 1 studie werden 169 personen (≥ 18 jaar) behandeld met Bocouture in de hoofdperiode van de pivotale fase III, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie en 236 personen werden behandeld tijdens de open-label verlengingsperiode (OLEX) van die studie. Succes van de behandeling, beoordeeld door de onderzoeker na week 4 bij maximale frons, werd gedefinieerd als "geen" of "matig" op een vierpunts Gezichtsplooischaal. De studie liet een statistisch significante en klinisch relevante werkzaamheid van 20 eenheden Bocouture zien, in vergelijking met placebo.

Het algehele succespercentage was 51,5% in de Bocouturegroep versus 0% in de placebogroep. Er werd bij geen enkele patiënt die werd behandeld met Bocouture een verslechtering waargenomen in de pivotale studie.

Dit werd gevalideerd door een hoog aantal respondenten op dag 30, door zowel de onderzoekers- als patiëntbeoordeling, in lijn met de Gezichtsplooischaal bij maximaal fronsen; deze liet een significant hogere respons zien bij patiënten behandeld met 20 eenheden Bocouture vergeleken met placebo.

Subgroepanalyses lieten zien dat de werkzaamheid lager is bij patiënten ouder dan 50 jaar in vergelijking met de werkzaamheid bij jongere patiënten. Binnen deze analyses waren 113 personen betrokken in de leeftijd van 50 jaar of jonger en 56 personen waren ouder dan 50 jaar; hiervan waren 33 personen man en 136 personen vrouw. De werkzaamheid bij mannen is lager in vergelijking met vrouwen.

Therapeutische equivalentie van Bocouture in vergelijking met een comparator product Vistabel/Botox dat botulinetoxine type A complex (onabotulinumtoxin A, 900 kDa) bevat, werd aangetoond in twee comparatieve, prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde studies (n=631) met gebruik van enkelvoudige dosissen (20 en 24 eenheden, respectievelijk). De onderzoeksresultaten toonden aan dat Bocouture en de comparator een gelijkwaardige werkzaamheid en een gelijkwaardig veiligheidsprofiel hebben in patiënten met matige tot ernstige glabella fronslijnen, indien gebruikt met een dosis conversieratio van 1:1 (zie rubriek 4.2).

Langetermijn veiligheid, bij behandeling van glabella fronslijnen bij herhaalde doses (20 eenheden), is aangetoond in een Fase-III studie met een behandelingsperiode tot twee jaar, met maximaal 8 opeenvolgende injectiecycli (MRZ 60201-0609, n=796) (Rzany et al, 2013)

Laterale periorbitale lijnen (kraaienpootjes) die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn (kraaienpootjes)

In een Fase III onderzoek werd een totaal van 111 personen met matige tot ernstige laterale periorbitale lijnen (kraaienpootjes) die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn, behandeld gedurende één cyclus met 12 eenheden Bocouture of placebo per zijde (rechter/ linker ooggebied) met een vergelijking van een 3-punts en een 4-punts injectieschema.

Behandelingssucces werd gedefinieerd als een verbetering van tenminste 1 punt op een vierpuntsschaal. Dit succes werd in week 4 beoordeeld door een onafhankelijk onderzoeker met gebruikmaking van gestandaardiseerde digitale fotografie: bij een volledige glimlach voor beide ooggebieden in vergelijking met de uitgangswaarde. Zowel de driepunts als de vierpunts injectieschema's vertoonden superioriteit boven placebo.

Voor het driepunts injectieschema was dit 69,9% van de personen in de Bocouture groep in vergelijking met 21,4% van de personen in de placebogroep. Voor het

vierpunts injectieschema, respectievelijk 68,7% van de personen in de Bocouture groep in vergelijking met 14,3% de placebogroep.

Bij geen van de patiënten behandeld met Bocouture werd een verslechtering waargenomen. Dit werd gevalideerd door een hoog aantal respondenten op dag 30 door zowel de onderzoeker als de beoordeling van de patiënt, volgens een vierpuntschaal bij volledige glimlach; en liet een significant hoger deel aan respons zien bij 12 eenheden Bocouture per ooggebied, in vergelijking met placebo.

Lijnen in het bovenste gedeelte van het gezicht

De werkzaamheid en veiligheid van 54 tot 64 eenheden Bocouture bij de gecombineerde behandeling van lijnen in het bovenste gedeelte van het gezicht (glabella fronslijnen, laterale periorbitale lijnen en horizontale voorhoofdslijnen) werden onderzocht in een placebogecontroleerd Fase III onderzoek met 156 proefpersonen. Responders werden gedefinieerd als patiënten met een score van 'geen' of 'matig' bij maximale contractie zoals beoordeeld door de onderzoeker op basis van de 'vijfpunts Merz Aesthetics Scales'. De analyse toonde statistisch significante behandelingsverschillen aan en een hoge graad van respons bij het gebruik van Bocouture bij de behandeling van glabella fronslijnen, laterale periorbitale lijnen en horizontale voorhoofdslijnen op zich, alsook voor alle gebieden samen: Een totaal van 82,9% van de met Bocouture behandelde proefpersonen toonden respons bij de behandeling van de glabella fronslijnen, terwijl geen van de proefpersonen in de placebogroep een responder was. Bij de behandeling van de laterale periorbitale lijnen werd een respons waargenomen van totaal 63,8% van de met Bocouture behandelde proefpersonen tegenover 2,0% van de proefpersonen uit de placebogroep. Een totaal van 71,4% van de met Bocouture behandelde proefpersonen toonden respons bij de behandeling van horizontale voorhoofdslijnen, terwijl in de placebogroep slechts één proefpersoon (2,0%) een responder was. Voor alle drie de gebieden gecombineerd, werd een reactie gerapporteerd voor de meerderheid van de proefpersonen in de Bocouture groep (54,3%) en voor geen van de proefpersonen in de placebogroep (0,0%).

De lange-termijnveiligheid en verdraagbaarheid van 54 tot 64 eenheden Bocouture is aangetoond in een prospectieve, open-label, herhaalde dosis Fase III-studie gedurende een behandelingsperiode van meer dan één jaar met 4 opeenvolgende injectiecycli voor een totaal van 125 proefpersonen met matige tot ernstige lijnen in het bovenste gedeelte van het gezicht.

Pediatrische populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om resultaten in te dienen van onderzoek met Bocouture in alle subgroepen van pediatrie patiënten voor de behandeling van spier-geïnduceerde rimpels (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van de werkzame stof

Klassieke kinetische en distributiestudies kunnen niet uitgevoerd worden met botulineneurotoxine type A aangezien de werkzame stof wordt gebruikt in zeer kleine hoeveelheden (picogrammen per injectie) en zich snel en irreversibel bindt aan de cholinerge zenuwuiteinden.

Onbewerkte botulinetoxine type A is een complex met hoog moleculair gewicht dat, naast het neurotoxine (150 kDa), andere niet-toxische proteïnen bevat, zoals

hemagglutinines en non-hemagglutinines. In tegenstelling tot de conventionele preparaten, die botulinetoxine type A complex bevatten, bevat Bocouture zuiver (150 kDa) neurotoxine omdat het vrij is van complexerende proteïnen en daardoor een laag lichaamsvreemd eiwitgehalte heeft. Het gehalte aan toegediend lichaamsvreemd eiwitgehalte wordt beschouwd als één van de redenen voor secundair therapiefalen.

Botulineneurotoxine type A bleek retrograde axonaal transport te ondergaan na intramusculaire injectie. Maar de retrograde transsynaptische passage van actief botulineneurotoxine type A in het centraal zenuwstelsel werd niet aangetoond bij therapeutisch relevante doses.

Receptor-gebonden botulineneurotoxine type A wordt door endocytose opgenomen in de zenuwuiteinden voordat het zijn doel (SNAP25) bereikt en wordt dan intracellulair afgebroken. Vrij circulerende botulineneurotoxine type A-moleculen, die zich niet hebben gebonden aan presynaptische cholinerge zenuwuiteindereceptoren, ondergaan fagocytose of pinocytose en worden afgebroken zoals alle andere vrij circulerende proteïnen.

Distributie van de werkzame stof bij patiënten

Om de redenen die hierboven werden vermeld, werden er geen farmacokinetische studies met Bocouture uitgevoerd bij de mens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens die zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van cardiovasculaire en intestinale veiligheidsfarmacologie, duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

De bevindingen binnen onderzoeken naar toxiciteit bij een herhaalde dosering, over de systemische toxiciteit van Bocouture bij dieren, waren hoofdzakelijk gerelateerd aan de farmacodynamische werking, oftewel atonie, parese en atrofie van de geïnjecteerde spier.

Er werden geen aanwijzingen van lokale onverdraagbaarheid waargenomen. In reproductietoxiciteitsstudies met Bocouture werden geen ongewenste effecten op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit bij konijnen waargenomen, noch werden directe effecten op de embryo-foetale of op pre- of postnatale ontwikkeling bij ratten of konijnen waargenomen. Maar de toediening van Bocouture met verschillende intervallen (dagelijks of minder frequent) in embryotoxiciteitsstudies met doses die blijf gaven van maternale vermindering van lichaamsgewicht, verhoogde het aantal miskramen bij konijnen en verminderde licht het foetaal lichaamsgewicht bij ratten. Continue systemische blootstelling van de moederdieren, tijdens de (onbekende) gevoelige fase van de organogenese als noodzakelijke voorwaarde voor de inductie van teratogene effecten, kan niet noodzakelijkerwijs aangenomen worden in deze studies. En daarom zijn veiligheidsmarges met betrekking tot klinische therapie over het algemeen laag, in termen van hoge klinische doses.

Er werd geen onderzoek in verband met de genotoxiciteit of carcinogeniciteit uitgevoerd met Bocouture.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Humaan albumine
Sucrose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gereconstitueerde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit, bij gebruik van Bocouture, werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien dit middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag het product normaal gesproken niet langer worden bewaard dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (type 1 glas) met een stop (broombutylrubber) en een beveiligend aluminium afsluitkapje.

Verpakkingsgrootten van 1, 2, 3 of 6 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

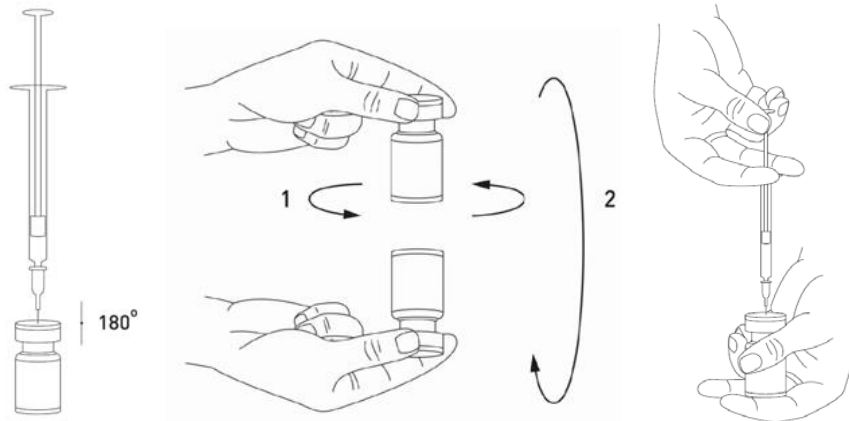
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Bocouture wordt vóór gebruik gereconstitueerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie. De reconstitutie en de verdunning moeten uitgevoerd worden in overeenstemming met de richtlijnen voor 'Good Clinical Practice' (GCP); in het bijzonder met betrekking tot asepsis.

Het is een juiste handelswijze om de inhoud van de injectieflacon te reconstitueren en de spuit klaar te maken boven een papieren doek met een plastic onderkant om eventueel gemorst product op te vangen. Een gepaste hoeveelheid natriumchlorideoplossing wordt opgetrokken in een spuit. Een korte 20-27 gauge naald met afgeronde punt wordt aanbevolen voor reconstitutie. Na het verticaal

insteken van de naald door de rubber stop, moet het oplosmiddel voorzichtig in de injectieflacon worden geïnjecteerd om schuimvorming te voorkomen. De injectieflacon moet worden weggegooid als het vacuüm het oplosmiddel niet in de injectieflacon trekt. Haal de naald uit de injectieflacon en meng Bocouture met het oplosmiddel door de injectieflacon zorgvuldig te zwenken en om te keren/om te draaien – maar niet heftig te schudden. Indien nodig moet de naald die gebruikt is voor het reconstitueren in de injectieflacon blijven en moet de benodigde hoeveelheid oplossing opgetrokken worden met een nieuwe steriele naald die geschikt is voor injectie.



Gereconstitueerd Bocouture is een heldere, kleurloze oplossing.

Bocouture mag niet gebruikt worden als de gereconstitueerde oplossing troebel is of vlokken of deeltjes bevat.

Mogelijke verdunningen voor Bocouture 50 en 100 eenheden worden in de volgende tabel aangegeven:

Resulterende dosis (in eenheden per 0,1 ml)	Toegevoegd oplosmiddel (natriumchloride-oplossing voor injectie 9 mg/ml (0,9 %))	
	Injectieflacon met 50 eenheden	Injectieflacon met 100 eenheden
5 eenheden	1 ml	2 ml
4 eenheden	1,25 ml	2,5 ml

Elke oplossing voor injectie die gedurende meer dan 24 uur werd bewaard, alsook elke ongebruikte oplossing voor injectie, moet afgevoerd worden.

Procedure die gevolgd moet worden voor een veilige afvoer van injectieflacons, spuiten en gebruikte materialen.

Ongebruikte injectieflacons of overblijvende oplossing in de injectieflacon en/of spuiten moeten worden geautoclaveerd. Als alternatief kan overgebleven Bocouture worden geïnactiveerd door het toevoegen van een van de volgende oplossingen: 70% ethanol, 50% isopropranolol, 0,1% SDS (anionisch schoonmaakmiddel), verdunde natriumhydroxide oplossing (0,1 N NaOH) of verdunde natriumhypochloriet oplossing (tenminste 0,1% NaOCl).

Na inactivatie dienen gebruikte injectieflacons, spuiten en andere materialen niet gelegeerd te worden, maar verzameld te worden in speciale containers, die conform de lokale voorschriften afgevoerd worden.

Aanbevelingen, mocht een incident zich voordoen gedurende het hanteren van botulinetoxine type A

- Al het gemorste product moet opgeveegd worden, waarbij absorberend materiaal gebruikt wordt dat is geïmpregneerd met een van de bovengenoemde oplossingen, indien het om het poeder gaat, of met droog absorberend materiaal in het geval van gereconstitueerd product.
- De vervuilde oppervlakken dienen schoongemaakt te worden met absorberend materiaal geïmpregneerd met een van de bovengenoemde oplossingen en vervolgens gedroogd te worden.
- Als een injectieflacon gebroken is, dient als boven behandeld te worden, waarbij voorzichtig de delen van het gebroken glas verzameld worden en het product opgeveegd wordt, waarbij het snijden van de huid vermeden dient te worden.
- Als het product in contact met de huid komt, spoel het betreffende gebied met ruime hoeveelheden water.
- Als het product in de ogen komt, dient het oog grondig gespoeld te worden met water of met een oogspoelvloeistof.
- Als het product in contact komt met een wond, snee of kapotte huid, dient deze met een ruime hoeveelheid water gespoeld te worden en dienen geschikte medische stappen ondernomen te worden, in overeenstemming tot de geïnjecteerde dosis.

Deze gebruiksaanwijzingen voor gebruik, hanteren en verwijderen dienen strikt gevolgd te worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bocouture 50 eenheden: RVG 107018
Bocouture 100 eenheden: RVG 117448

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Bocouture 50 eenheden:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2010
Datum van laatste verlenging: 10 juni 2015

Bocouture 100 eenheden:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 december 2016
Datum van laatste verlenging: 31 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 29 april 2020