

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 van Botulinum toxine type A (150 kD), vrij van complexerende proteïnen*.

BOCOUTURE 100 eenheden

Eén injectieflacon bevat 100 eenheden van Botulinum toxine type A (150 kD), 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 de tijdelijke verbetering van het uiterlijk van lijnen in het bovenste gedeelte van het gezicht bij volwassenen jonger dan 65 jaar als de ernst van deze lijnen een belangrijke psychologische belasting heeft voor de patiënt:

- 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 (kraaienpootjes) 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 deze van andere preparaten met Botulinum toxine type A.

Voor gedetailleerde informatie over klinische studies met BOCOUTURE in vergelijking met conventionele Botulinum toxine type A complex (900 kD) zie rubriek 5.1.

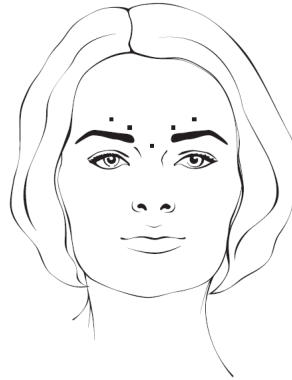
Algemeen

BOCOUTURE mag alleen toegediend worden door artsen met de nodige kwalificaties en de vereiste ervaring in de toediening van Botulinum toxine type A.

Dosering

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

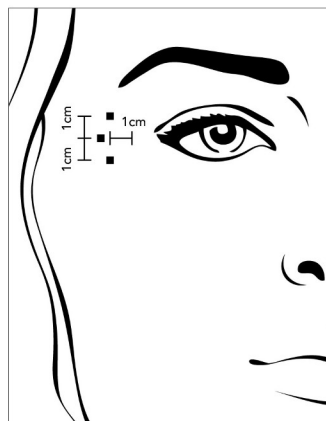
Na reconstitutie van BOCOUTURE wordt een dosis van 4 eenheden geïnjecteerd in elk van de 5 injectieplaatsen: twee injecties in elke m. corrugator en één injectie in de m. procerus, wat overeenstemt met een standaarddosis van 20 eenheden. De dosis mag door de arts verhoogd worden tot maximaal 30 eenheden 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 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 1 cm 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.



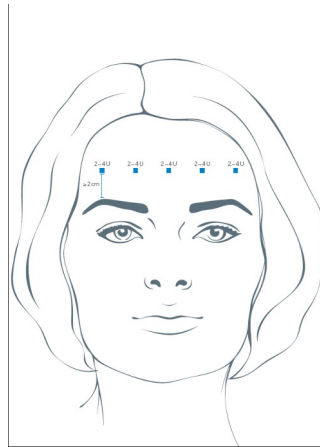
De totale aanbevolen standaarddosis per behandeling is 12 eenheden per kant (algeheel totale dosis: 24 eenheden).

Een verbetering van de laterale periorbitale lijnen die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn (kraaienpootjes), wordt meestal zichtbaar in de eerste 6 dagen met een maximum effect gezien 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 patiënten, 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 frontalis spier in vijf horizontaal uitgelijnde injectieplaatsen op minimaal 2 cm 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 de 7 dagen met het maximale effect 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 genomen worden:

- Een analyse van 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 behandeling met Botulinum neurotoxine type A als een geschikte therapie
- Als er geen ongewenste reacties optraden tijdens de initiële behandeling, kan een volgende behandelcyclus uitgevoerd worden mits naleven van het minimum interval van 3 maanden tussen de initiële en de herhaalde behandeling.

Speciale populaties

De klinische gegevens uit fase 3 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 voor de behandeling van verticale lijnen tussen de wenkbrauwen die bij maximaal fronsen zichtbaar zijn, laterale periorbitale lijnen die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn en horizontale voorhoofdslijnen die bij maximale contractie zichtbaar zijn, werden niet onderzocht bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar. 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 en het mag alleen 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 de reconstitutie van het geneesmiddel alvorens het toe te dienen en instructies over het verwijderen van de injectieflacons, zie rubriek 6.6.

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

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 m. levator palpebrae superioris en in het craniale deel van de m. orbicularis oculi vermeden worden. Injecties in de m. corrugator moeten uitgevoerd worden in het mediale deel van de spier, en in het centrale deel van de spierbuik minstens 1 cm 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 m. orbicularis oculi, direct onder de huid om diffusie van BOCOUTURE te voorkomen. Injecties te dicht bij m. zygomaticus major moeten worden vermeden om lipptosis te voorkomen.

Horizontale voorhoofdslijnen die bij maximale contractie zichtbaar zijn

Verlamming van de lagere spiervezels door injectie met BOCOUTURE nabij de orbitale rand moet worden vermeden om de kans op wenkbrauwptosis 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)
- Infectie of ontsteking op de voorgestelde injectieplaats

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Vóór 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 mee worden gehouden 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 kunnen patiënten niet reageren op Botulinum toxine producten.

BOCOUTURE moet met voorzichtigheid worden gebruikt:

- als er bloedingsstoornissen van om het even welk type bestaan

- bij patiënten die een therapie met anticoagulantia ontvangen of andere middelen die een anticoagulerend effect hebben.

Plaatselijke of verder weggelegen verspreiding van het toxine effect

Bijwerkingen kunnen optreden door verkeerd geplaatste injecties van Botulinum neurotoxine type A welke dichtbijgelegen spiergroepen tijdelijk verlammen.

Er zijn meldingen van bijwerkingen die mogelijk verband houden met de verspreiding van Botulinum toxine type A naar plaatsen die verder gelegen zijn van de injectieplaats (zie rubriek 4.8).

Patiënten die behandeld worden met therapeutische dosissen, kunnen een overmatige spierzwakte ondervinden.

Patiënten of zorgverleners moeten aangeraden worden om onmiddellijk medische hulp te vragen als er slik-, spraak- of ademhalingsstoornissen optreden.

Voorafbestaande neuromusculaire stoornissen

De injectie van BOCOUTURE wordt niet aangeraden bij patiënten met een voorgeschiedenis met aspiratie of dysfagie.

BOCOUTURE moet voorzichtig gebruikt worden:

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

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met Botulinum neurotoxine type A producten.

Indien er zich ernstige (bijv. anafylactische reacties) en/of onmiddellijke overgevoeligheidsreacties voordoen, moet adequate medische therapie worden ingesteld.

Antilichaamvorming

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

Het potentieel voor antilichaamvorming kan worden geminimaliseerd door het injecteren van de laagst effectieve dosis, gegeven aan de aangegeven minimum intervallen tussen 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 Botulinum neurotoxine 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 voorzichtig 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 over het gebruik van Botulinum neurotoxine 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 dient BOCOUTURE niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk en tenzij het mogelijke therapeutische voordeel opweegt tegen de risico's.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische data over het gebruik van Botulinum neurotoxine 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 indien asthenie, spierzwakte, duizeligheid, visusstoornissen of hangende oogleden voorkomen, ze zich moeten onthouden van rijden of andere mogelijke 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

Gelokaliseerde pijn, ontsteking, paresthesie, hypesthesie, gevoeligheid, zwelling, oedeem, erytheem, jeuk, gelokaliseerde infectie, hematoom, bloedingen en/of blauwe plekken kunnen in verband gebracht worden met de injectie. Pijn door en/of angst voor naalden kan resulteren in vasovagale reacties, waaronder tijdelijke symptomatische hypotensie, misselijkheid, tinnitus en syncope.

Bijwerkingen van de geneesmiddelklasse Botulinum toxine type A

Gelokaliseerde spierzwakte is een verwacht farmacologisch effect van Botulinum toxine type A. Blepharoptosis, die veroorzaakt kan zijn door de injectietechniek, is geassocieerd met het farmacologisch effect van BOCOUTURE.

Verspreiding van toxine

Wanneer andere indicaties met Botulinum toxinen worden behandeld, werden zeer zelden bijwerkingen gemeld die verder gelegen waren van de injectieplaats, die symptomen veroorzaken die consistent zijn met Botulinum toxine 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.

Overgevoelighedsreacties

Ernstige en/of onmiddellijke overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie, serumziekte, urticaria, oedeem van de weke delen en dyspnoe zijn zelden gerapporteerd. Sommige van deze reacties zijn gerapporteerd na het gebruik van

conventionele Botulinum toxine type A complex als zodanig 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 bindweefselaandoeningen	Mephisto-effect (lateraal optrekken van de wenkbrauwen)	Vaak
	Spiertrekkingen, spierkrampen, asymmetrie van het gezicht (asymmetrie van de wenkbrauwen)	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Hematoom op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, (lokale) gevoeligheid, vermoeidheid, ongemak (gevoel van zwaarte van het ooglid/de wenkbrauw)	Soms
Bloedvataandoeningen	Hematoom	Soms

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

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	Asymmetrie van het gezicht,	Vaak

bindweefselaandoeningen	Mephisto-effect (lateraal optrekken van de wenkbrauwen)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	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	Spieratrofie
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

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 B-1210 Brussel	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou
------------------------------------	---------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél. : (+352) 2478 5592

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link voor het formulier:

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering:

Verhoogde dosissen van Botulinum neurotoxine type A kunnen leiden tot een uitgesproken neuromusculaire paralyse op afstand van de injectieplaats met een verscheidenheid aan symptomen. Symptomen kunnen algemene zwakte, ptosis, diplopie, ademhalingsproblemen, spraakproblemen, verlamming van de ademhalingsspieren of slikproblemen die kunnen leiden tot aspiratiepneumonie omvatten.

Maatregelen in geval van overdosering:

In geval van overdosering moet de patiënt medisch gevolgd worden voor symptomen als extreme spierzwakte of spierverlamming. Symptomatische behandeling kan nodig zijn. Als er verlamming 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

Botulinum neurotoxine 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 Botulinum neurotoxine 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 Botulinum neurotoxine type A bindt zich met uitzonderlijk hoge selectiviteit en affiniteit aan de receptoren die alleen gevonden worden op de cholinerge zenuwuiteinden.
- Internalisatie: Constrictie van het membraan van het zenuwuiteinde en absorptie van het toxine in het zenuwuiteinde (endocytose).
- Translocatie: Het amino-terminaal segment van de zware keten van het neurotoxine vormt een porie in het vesikel membraan, de disulfidebinding wordt gesplitst en de lichte keten van het neurotoxine passeert door de porie in het cytosol.
- Effect: Nadat de lichte keten is vrijgesteld, splitst ze zeer specifiek de targetproteïne (SNAP 25) dat essentieel is voor de vrijstelling van acetylcholine.

Het volledig herstel van de functie van de eindplaat/impulsoverdracht na intramusculaire injectie treedt normaal op binnen de 3-4 maanden naarmate de zenuwuiteinden uitlopen en opnieuw aansluiten met de motorische eindplaat.

Resultaten van klinische studies

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

Een totaal van 994 proefpersonen met middelmatige tot ernstige glabella fronslijnen te zien bij maximaal fronsen, namen deel aan studies met BOCOUTURE bij de indicatie glabella fronslijnen. Hiervan werden 169 proefpersonen (≥ 18 jaar) behandeld met BOCOUTURE in de hoofdperiode van de pivotale Fase III dubbel-blind-placebo-gecontroleerde studie en 236 proefpersonen werden behandeld tijdens de open-label verlengingsperiode (OLEX) van die studie.

Succes van de behandeling werd gedefinieerd als een beoordeling “geen” of “matig” op een 4-punts Gezichtsplooischaal zoals beoordeeld door de onderzoeker na week 4 bij maximale frons.

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 BOCOUTURE groep versus 0% in de placebogroep. Er werd geen verslechtering waargenomen bij patiënten die werden behandeld met BOCOUTURE in de pivotale studie. Dit werd bevestigd door een hoger aantal respondenten op dag 30 overeenkomstig de Gezichtsplooischaal bij maximaal fronsen, zowel bij de onderzoekers- als patiëntenbeoordeling, die een significant hoger deel van respondenten liet zien bij patiënten behandeld met 20 eenheden BOCOUTURE vergeleken met placebo.

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

Therapeutische equivalentie van BOCOUTURE in vergelijking met een comparator product Vistabel/Botox dat Botulinum toxine type A complex (onabotulinumtoxinA 900 kD) 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 veiligheidsprofiel hebben in patiënten met matige tot ernstige glabella fronslijnen indien gebruikt met een dosis conversieratio van 1:1 (zie rubriek 4.2).

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

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

In een Fase III onderzoek werd een totaal van 111 proefpersonen met matige tot ernstige laterale periorbitale lijnen (kraaienpootjes) die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn, behandeld gedurende 1 cyclus met 12 eenheden BOCOUTURE of placebo per zijde (rechter/ linker ooggebied) om een 3-punts en een 4-punts injectie schema te vergelijken.

Succes van de behandeling werd gedefinieerd als een verbetering van tenminste 1 punt op een 4-puntsschaal beoordeeld door een onafhankelijk onderzoeker in week 4 met gebruikmaking van gestandaardiseerde digitale fotografie, genomen bij een volledige glimlach voor beide ooggebieden in vergelijking met baseline. Zowel de 3-punts als de 4-puntsinjectie schema's vertoonden superioriteit boven placebo.

Voor het 3-punts injectieschema was dit 69,9% van de proefpersonen in de BOCOUTURE groep in vergelijking met 21,4% van de proefpersonen in de placebo groep. Voor de 4-punts injectieschema, respectievelijk 68,7% van de proefpersonen in de BOCOUTURE groep in vergelijking met 14,3%.

In geen van de patiënten behandeld met BOCOUTURE werd een verslechtering waargenomen. Dit werd gevalideerd door een hoger aantal responders op Dag 30 volgens een 4-puntsschaal bij volledige glimlach door zowel de onderzoeker als de beoordeling van de patiënt zelf door een significant hoger deel van responders van de patiënten die 12 eenheden BOCOUTURE kregen per ooggebied in vergelijking met placebo.

Lijnen in het bovenste gedeelte van het gezicht

De werkzaamheid en veiligheid van 54 tot 64 eenheden BOCOUTURE in de gecombineerde behandeling van de lijnen in het bovenste gedeelte van het gezicht (glabella fronslijnen, laterale periorbitale lijnen en horizontale voorhoofdslijnen) werden onderzocht in een placebo-gecontroleerde 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 5-punts Merz Aesthetics Scales. De analyse toonde statistisch significante behandelingsverschillen en een hoge graad van response met 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 voor de glabella fronslijnen, terwijl geen van de placebo proefpersonen een responder was. Voor de laterale periorbitale lijnen werd een respons waargenomen bij een totaal van 63,8% van de met BOCOUTURE behandelde proefpersonen tegenover 2,0% van placebo proefpersonen. Een totaal van 71,4% van de met BOCOUTURE behandelde proefpersonen toonden respons voor horizontale voorhoofdslijnen, terwijl slechts één placebo proefpersoon (2,0%) een responder was. Voor alledrie 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 termijn veiligheid en verdraagbaarheid van 54 tot 64 eenheden BOCOUTURE is aangetoond in een prospectieve, open-label, herhaalde dosis Fase III onderzoek 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 patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van de werkzame stof

Klassieke kinetische en distributie studies kunnen niet uitgevoerd worden met Botulinum neurotoxine type A aangezien de werkzame stof wordt gebruikt in dergelijke kleine hoeveelheden (picogrammen per injectie) en zich snel en irreversibel bindt met de cholinerge zenuwuiteinden.

Natieve Botulinum toxine type A is een complex met hoog moleculair gewicht dat, naast het neurotoxine (150 kD), andere niet-toxische proteïnen bevat, zoals hemagglutinines en non-hemagglutinines. In tegenstelling tot de conventionele

preparaten die Botulinum toxine type A complex bevatten, bevat BOCOUTURE zuiver (150 kD) neurotoxine omdat het vrij is van complexerende proteïnen en heeft daarom een laag vreemd eiwitgehalte. Het gehalte aan toegediend vreemd eiwitgehalte wordt beschouwd als een van de redenen voor secundair therapiefalen.

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

Receptor-gebonden Botulinum neurotoxine type A wordt door endocytose opgenomen in het zenuwuiteinde vooraleer het zijn doel (SNAP 25) bereikt en wordt dan intracellulair afgebroken. Vrij circulerende Botulinum neurotoxine 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 duiden niet op een speciaal risico voor mensen op basis van conventionele studies van cardiovasculaire en intestinale veiligheidsfarmacologie.

De bevindingen van toxiciteitsstudies bij herhaalde dosissen over de systemische toxiciteit van BOCOUTURE bij dieren waren hoofdzakelijk gerelateerd aan zijn farmacodynamische werking, d.w.z. atonie, parese en atrofie van de geïnjecteerde spier.

Er werden geen aanwijzingen van lokale intolerantie waargenomen. Reproductieve toxiciteitsstudies met BOCOUTURE toonden geen ongewenste effecten op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit bij konijnen, noch directe effecten op de embryo-foetale of op de pre- of postnatale ontwikkeling bij ratten en konijnen. Echter, de toediening van BOCOUTURE met verschillende intervallen (dagelijks of minder frequent) in embryotoxiciteitsstudies bij dosiswaarden die afname van het maternale lichaamsgewicht veroorzaakten, verhoogde het aantal abortussen bij konijnen en verlaagde licht het foetale lichaamsgewicht bij ratten. De continue systemische blootstelling van de moederdieren tijdens de (onbekende) gevoelige fase van de organogenese als een noodzakelijke voorwaarde voor de inductie van teratogene effecten, kan niet noodzakelijk 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 onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gereconstitueerde oplossing

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

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk 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 (bromobutylrubber) en een beveiligend aluminium afsluitkapje

Verpakkingsgrootten van 1, 2, 3 of 6 injectieflacons.

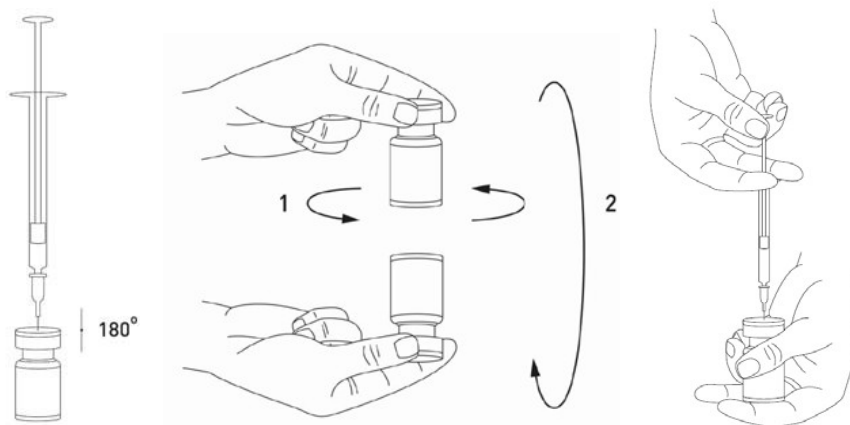
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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 goede klinische praktijk, in het bijzonder met betrekking tot asepsis.

Het is goede praktijk om de inhoud van de injectieflacon te reconstitueren en de spuit klaar te maken boven een papieren doek met plastic onderkant om eventueel gemorst product op te vangen. Een gepaste hoeveelheid natriumchloride oplossing wordt opgetrokken in een spuit. Een 20-27 gauge naald met afgeronde punt wordt aanbevolen voor reconstitutie. Na het verticaal insteken van de naald door de rubber stop, wordt het oplosmiddel voorzichtig in de injectieflacon 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 de benodigde hoeveelheid oplossing moet worden opgetrokken 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 vernietigd worden.

Procedure die gevolgd moet worden voor een veilige vernietiging 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% isopropanolol, 0,1% SDS (anionisch detergent), 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 dienen ze verwijderd te worden in aangepaste containers en overeenkomstig lokale voorschriften.

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

- Al het gemorste product moet opgeveegd worden, waarbij ofwel absorberend materiaal gebruikt wordt dat is geïmpregneerd met een van de bovengenoemde oplossingen indien het om het poeder gaat, ofwel droog absorberend materiaal in het geval van gereconstitueerd product.
- De vervuilde oppervlakten dienen schoongemaakt te worden met absorberend materiaal geïmpregneerd met een van de bovengenoemde oplossingen, en dan gedroogd te worden.

- Als een injectieflacon gebroken is, dient als boven gehandeld 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 overvloedig met water.
- Als het product in de ogen komt, dienen de ogen grondig gespoeld te worden met water of met een oogspoelvloeistof.
- Als het product in contact komt met een wonde, snee of kapotte huid, dient dit met voldoende water gespoeld te worden en dienen geschikte medische stappen ondernomen te worden, in overeenstemming tot de geïnjecteerde dosis.

Deze gebruiksaanwijzingen voor gebruik, manipuleren 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
Tel: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BOCOUTURE 50 eenheden: BE383311
BOCOUTURE 100 eenheden: BE500977

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

BOCOUTURE 50 eenheden:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/01/2011
Datum van laatste verlenging: 01/06/2016

BOCOUTURE 100 eenheden:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/09/2016
Datum van laatste verlenging: 29/04/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2021