

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BOCOUTURE 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten
BOCOUTURE 100 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

BOCOUTURE 50 yksikköä

Yksi injektiopullo sisältää 50 yksikköä A-tyyppin botuliinitoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja*.

BOCOUTURE 100 yksikköä

Yksi injektiopullo sisältää 100 yksikköä A-tyyppin botuliinitoksiinia (150 kD), joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja*.

* *Clostridium botulinum* A-tyyppin botuliinitoksiinia, puhdistettu *Clostridium Botulinum* -viljelmästä (Hallin kanta).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten (injektiokuiva-aine)
Valkoinen jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

BOCOUTURE on tarkoitettu alle 65-vuotiaille aikuispotilaille kasvojen yläosan uurteiden tilapäiseen madaltamiseen, kun uurteiden vaikeusaste aiheuttaa merkittävää psyykkistä haittaa seuraavissa tilanteissa:

- maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavat kulmakarvojen väliset keskisyvät tai syvät pystysuorat uurteet (glabellar-uurteet) ja/tai
- leveimmän hymyn yhteydessä näkyvät lateraaliset periorbitaaliset keskisyvät tai syvät uurteet (naururypyt) ja/tai
- maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavat otsan keskisyvät tai syvät vaakasuorat uurteet.

4.2 Annostus ja antotapa

Koska biologisen aktiivisuuden määrityksissä on yksikköeroja, BOCOUTUREn yksikköihin perustuvat suositusannokset eivät ole keskenään vaihdettavissa muiden A-tyyppin botuliinitoksiinia sisältävien valmisteiden annosten kanssa.

Ks. kohdasta 5.1 yksityiskohtaiset tiedot kliinisistä tutkimuksista, joissa verrattiin BOCOUTURE-valmistetta ja tavanomaista A-tyyppin botuliinitoksiinikompleksia (900 kD).

Yleistä


BOCOUTUREa saavat antaa vain lääkärit, joilla on asianmukainen pätevyys ja kokemusta A-tyyppin botuliinitoksiinihoidosta ja siihen vaadittavien välineiden käytöstä.

Annostus

Maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavat kulmakarvojen väliset pystysuorat uurteet (glabellar-uurteet)

Kun BOCOUTURE on saatettu käyttövalmiiksi, sitä pistetään 4 yksikköä kuhunkin viiteen pistoskohtaan: kaksi pistosta kumpaankin *corrugator*-lihakseen ja yksi pistos *procerus*-lihakseen, mikä vastaa

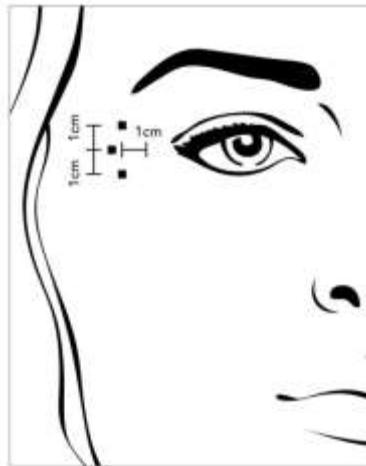
20 yksikön vakioannosta. Lääkäri voi suurentaa annoksen enintään 30 yksikköön, jos se on yksittäisen potilaan kohdalla tarpeen. Hoitokertojen välin on oltava vähintään 3 kuukautta.

 The linked image cannot be displayed. The file may have been moved, renamed, or deleted. Verify that the link points to the correct file and location.

Hoitovaste maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavissa kulmakarvojen välisissä pystysuorissa uurteissa (glabellar-uurteissa) tulee esiin tavallisesti 2–3 päivän kuluessa, ja maksimivaikutus on havaittavissa 30. päivänä. Vaikutus kestää aina neljään kuukauteen saakka pistoksen jälkeen.

Leveimmän hymyn yhteydessä näkyvät lateraaliset periorbitaaliset uurteet (naururypyt)

Kun BOCOUTURE on saatettu käyttöön, sitä pistetään 4 yksikköä kummankin silmän kolmeen pistoskohtaan. Yksi pistos annetaan lateraalisesti noin 1 cm:n päähän silmäkuopan luisesta reunasta. Kaksi muuta pistosta annetaan noin 1 cm ensimmäisen injektion ylä- ja alapuolelle.

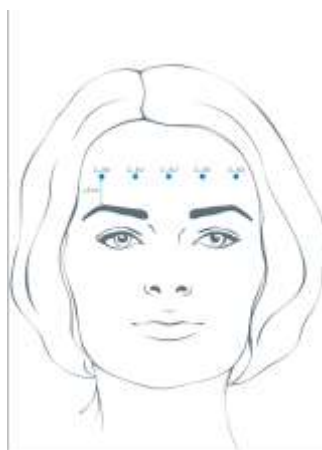


Tavanomainen suositeltu kokonaisannos hoitokertaa kohti on 12 yksikköä kummallekin puolelle (kokonaisannos yhteensä: 24 yksikköä).

Leveimmän hymyn yhteydessä näkyvien lateraalisten periorbitaalisten uurteiden (naururypyjen) korjaantuminen ilmenee useimmiten 6 päivän kuluessa, ja suurin vaikutus on havaittavissa 30. päivänä. Vaikutus kestää aina neljään kuukauteen asti pistoksen jälkeen.

Maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavat otsan vaakasuorat uurteet

Suosittelun kokonaisannos on 10–20 yksikköä potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan, ja hoitokertojen välillä on oltava vähintään kolme kuukautta. Kun BOCOUTURE on saatettu käyttövalmiiksi, sitä pistetään yhteensä 10–20 yksikköä otsalihakseen viiteen pistoskohtaan, jotka sijaitsevat vaakalinjassa toisiinsa nähden ja vähintään 2 cm silmäkuopan reunan yläpuolella. Kutakin injektiokohtaa kohden annettava määrä on 2 yksikköä, 3 yksikköä tai 4 yksikköä.



Maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavien otsan vaakasuorien uurteiden korjaantuminen ilmenee useimmiten 7 päivän kuluessa, ja suurin vaikutus on havaittavissa 30. päivänä. Vaikutus kestää aina neljään kuukauteen asti pistoksen jälkeen.

Kaikki käyttöaiheet

Jos hoitovastetta ei ilmene kuukauden kuluessa ensimmäisestä injektioista, on ryhdyttävä seuraaviin toimenpiteisiin:

- vasteen puuttumisen syytä analysoidaan, esim. riittämätön annos, huono pistostekniikka, neurotoksiinia neutralisoivien vasta-aineiden mahdollinen muodostuminen
- annosta säädetään viimeisimmän vasteen puuttumisen analyysin perusteella
- tarkistetaan, onko A-tyyppin botuliinitoksiini sopiva hoitomuoto kyseiselle potilaalle
- jos haittavaikutuksia ei ole ilmennyt ensimmäisen hoitokerran yhteydessä, hoito voidaan uusia, mutta ensimmäisen ja sitä seuraavan lisähoitokerran välisen ajan on oltava vähintään kolme kuukautta.

Erityispotilasryhmät

BOCOUTURE-valmisteesta on vähän kliinistä tietoa vaiheen 3 tutkimuksista yli 65-vuotiailla potilailla. BOCOUTURE-valmisteen käyttöä yli 65-vuotiaille potilaille ei suositella ennen kuin tähän ikäryhmään kuuluvien potilaiden hoidosta on saatu enemmän tietoa.

Pediatriiset potilaat

BOCOUTURE-valmisteen turvallisuutta ja tehoa maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavien kulmakarvojen välisten pystysuorien uurteiden, leveimmän hymyn yhteydessä näkyvien lateraalisten periorbitaalisten uurteiden tai maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavien otsan vaakasuorien uurteiden hoidossa lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tutkittu. BOCOUTURE-valmisteen käyttöä pediatriisille potilaille ei sen vuoksi suositella.

Antotapa

Kaikki käyttöaiheet

Käyttökuntoon saatettu BOCOUTURE-liuos on tarkoitettu annettavaksi lihaksensisäisenä injektiona.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen BOCOUTURE tulee käyttää välittömästi ja vain yhden potilaan hoitoon yhdellä hoitokerralla.

Käyttövalmiiksi saatettu BOCOUTURE pistetään ohuella steriilillä neulalla (esim. 30–33 G / halkaisija 0,20–0,30 mm / pituus 13 mm). Suositeltu injektio-tilavuus on noin 0,04–0,1 ml pistoskohtaa kohden.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeenantoa sekä ohjeet injektio-pullojen hävittämiseen.

Hoitoa ei saa antaa useammin kuin 3 kuukauden välein. Jos hoito epäonnistuu tai teho heikkenee toistuvien pistosten myötä, on käytettävä muita hoitovaihtoehtoja.

Maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavat kulmakarvojen väliset pystysuorat uurteet (glabellaruurteet)

Ennen pistosta ja sen aikana on painettava peukalolla tai etusormella voimakkaasti silmäkuopan reunan alapuolelta, jotta estetään liuoksen leviäminen tälle alueelle. Neula tulee pistää ylä-mediaalisuuntaan. Blefaroophtosiriskin vähentämiseksi pistoksia *levator palpebrae superioris* -lihaksen läheisyyteen ja *orbicularis oculi* -lihaksen kraniaaliseen osaan on vältettävä. Pistokset *corrugator*-lihaksen on annettava lihaksen mediaaliosaan ja keskelle lihaksen supistuvaa osaa vähintään 1 cm silmäkuopan luisen reunan yläpuolelle.

Leveimmän hymyn yhteydessä näkyvät lateraaliset periorbitaaliset uurteet (naururypyt)

Injektio pitää antaa *orbicularis oculi* -lihaksen (i.m.), suoraan verinahan (dermis) alle, jotta vältetään BOCOUTUREn leviäminen. Injektion antamista liian lähelle isoa poskipäälihasta (*m. zygomaticus major*) on vältettävä huulipitoon välttämiseksi.

Maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavat otsan vaakasuorat uurteet

BOCOUTURE-pistosten antamista silmäkuopan reunan lähelle on kulmakarvaptosiriskin vähentämiseksi vältettävä, sillä ne halvaannuttavat lihassäikeiden alaosan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Lihastoimintaan yleisesti vaikuttava sairaus (esim. myasthenia gravis, Lambert-Eatonin oireyhtymä).
- Infektio tai tulehdus suunnitellussa injektio kohdassa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Lääkärin on ennen BOCOUTURE-valmisteen pistämistä tutkittava potilaan anatomia ja aiemmista kirurgisista toimenpiteistä anatomiaan mahdollisesti aiheutuneet muutokset.

BOCOUTUREa pistettäessä on varmistettava tarkoin, ettei pistosta anneta verisuoneen.

On syytä huomioida, että otsan vaakasuorat uurteet eivät välttämättä johdu vain kasvojen liikkeistä, vaan saattavat aiheutua myös ihon vähentyneestä kimmoisuudesta (esim. ikääntymisen seurauksena tai valon vaikutuksesta). Potilas ei tällöin välttämättä saa vastetta botuliinitoksiinivalmisteisiin.

BOCOUTUREn käytössä pitää olla varovainen:

- jos esiintyy millaisia verenvuotohäiriöitä tahansa
- potilailla, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai muita aineita, joilla saattaa olla antikoagulanttivaikutus.

Paikallinen ja kauas antopaikasta levinnyt toksiiinivaikutus

Väärin kohdistetusta A-tyyppin botuliinitoksiini-injektioista aiheutuvana haittavaikutuksena saattaa esiintyä läheisten lihasryhmien tilapäinen paralyysi.

Haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä A-tyyppin botuliinitoksiinin leviämiseen kauas antopaikasta, on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Hoitoannoksia saavilla potilailla voi ilmetä liiallista lihasheikkoutta.

Potilaita tai heidän hoitajiaan on neuvottava, että jos potilaalle ilmaantuu nielemis-, puhe- tai hengityshäiriöitä, on hakeuduttava heti lääkäriin hoitoon.

Aiemmat neuromuskulaariset sairaudet

Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt aspiraatiota tai nielemishäiriöitä, BOCOUTURE-hoitoa ei suositella. BOCOUTUREn käytössä on oltava varovainen:

- potilailla, joilla on amyotrofinen lateraaliskleroosi
- potilailla, joilla on muita sairauksia, jotka aiheuttavat perifeerisiä neuromuskulaarisia toimintahäiriöitä
- jos kohdelihaksissa on huomattavaa heikkoutta tai surkastumista.

Yliherkkyysoireet

A-tyypin botuliinitoksiinivalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu yliherkkyysoireita. Jos potilaalle ilmaantuu vakava (esim. anafylaktinen reaktio) ja/tai välitön yliherkkyysoire, hänelle on aloitettava tarkoituksenmukainen hoito

Vasta-aineiden muodostuminen

Annosten antaminen liian tihein väliajoin saattaa lisätä vasta-aineiden muodostumisen riskiä. Vasta-aineiden muodostuminen voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen (ks. kohta 4.2).

Vasta-aineiden muodostumisen todennäköisyyttä voidaan minimoida injisoimalla pienin tehokas annos ja pitämällä injektioiden välillä pisin kliinisesti tarkoituksenmukainen antoväli.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeaine-yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Aminoglykosidiantibiootit tai muut lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat hermo-lihasliitoksen toimintaan, esim. tubokurariinin kaltaiset lihasrelaksantit, voivat teoriassa voimistaa botuliinitoksiinin vaikutuksia.

Sen vuoksi on oltava erittäin varovainen, jos BOCOUTUREa käytetään samanaikaisesti aminoglykosidien tai spektinomysiinin kanssa. Perifeerisiä lihasrelaksantteja pitää käyttää varoen ja tarvittaessa on pienennettävä lihasrelaksantin aloitusannosta tai käytettävä keskipitkävaiikutteisia valmisteita (esim. vekuronium tai atrakurium) pitkävaikutteisten valmisteiden sijasta.

4-aminokinoliinit voivat heikentää BOCOUTUREn tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja A-tyypin botuliinitoksiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Sen vuoksi BOCOUTUREa ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä ja ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö A-tyypin botuliinitoksiini rintamaitoon. Sen vuoksi BOCOUTUREa ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

A-tyypin botuliinitoksiinin käytöstä ei ole kliinisiä tietoja. Kaniineilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

BOCOUTURElla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilasta on neuvottava, että jos hänellä on voimattomuutta, lihasheikkoutta, huimausta, näköhäiriöitä tai riippuomet, hänen on vältettävä ajamista tai ryhtymästä muuhun mahdolliseen toimintaan, josta voi aiheutua vaaraa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia havaitaan tavallisesti ensimmäisen hoitoa seuraavan viikon kuluessa ja ne ovat luonteeltaan ohimeneviä. Haittavaikutukset saattavat liittyä vaikuttavaan aineeseen, injektion antamiseen tai kumpaankin.

Käyttöaiheesta riippumattomat haittavaikutukset

Antoon liittyvät haittavaikutukset

Injektion yhteydessä voi esiintyä paikallista kipua, tulehdusta, tuntoharhoja, hypestesiaa, aristusta, turvotusta, edeemaa, punoitusta, kutinaa, paikallisia infektioita, verenpurkaumia, verenvuotoa ja/tai mustelmia.

Neulan aiheuttama kipu ja/tai ahdistus voi johtaa vasovagaalisiin reaktioihin, mukaan lukien ohimenevä oireinen hypotonia, pahoinvointi, tinnitus ja pyörtyminen.

A-tyyppin botuliinitoksiinin lääkeryhmään liittyvät haittavaikutukset

Paikallinen lihasten heikkous on yksi A-tyyppin botuliinitoksiinin odotettavissa oleva farmakologinen vaikutus. Riippuluomi (blefarooptoosi), joka saattaa aiheutua injektitekniikasta, liittyy BOCOUTUREn farmakologiseen vaikutukseen.

Toksiinin leviäminen

Kauas antopaikasta levinneeseen toksiiin liittyviä haittavaikutuksia, joissa oireet vastaavat A-tyyppin botuliinitoksiinin vaikutuksia (liiallista lihasteikkoutta, nielemisvaikeuksia ja aspiraatiokeuhkokuumetta, joka on joissakin tapauksissa johtanut potilaan kuolemaan) on raportoitu hyvin harvoin käytettäessä botuliinitoksiineja muihin käyttöaiheisiin (ks. kohta 4.4). BOCOUTUREn käytössä ei voida täysin sulkea pois tällaisia haittavaikutuksia.

Yliherkkyysoireet

Vakavia ja/tai välittömiä yliherkkyysoireita, kuten anafylaksiaa, seerumitautia, urtikariaa, pehmytkudosturvotusta ja hengenahdistusta, on raportoitu harvoin. Osa näistä reaktioista on ilmoitettu joko yksinään annetun tavanomaista A-tyyppin botuliinitoksiinikompleksia sisältävän valmisteen jälkeen tai käytettynä yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan samankaltaisia reaktioita.

Kliinisessä käytössä todetut haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu BOCOUTURE-hoidon yhteydessä. Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavien kulmakarvojen välisten pystysuorien uurteiden (glabellar-uurteiden) hoito

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Bronkiitti, nasofaryngiitti, influenssan kaltainen sairaus	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
Silmät	Silmäluomiturvotus, silmäluomiptoosi, näön sumeneminen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, kyhmy ihossa, kulmakarvoptoosi	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Mefiston merkki (kulmakarvojen lateraalinen kohoaminen)	Yleinen

	Lihasnäykäykset, lihasspasmit, kasvojen epäsymmetrisyys (kulmakarvojen epäsymmetrisyys)	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan hematooma, injektiokohdan kipu, (paikallinen) kosketusarkuus, uupumus, epämiellyttävä tunne (painon tunne silmäluomissa/silmäkulmissa)	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hematooma	Melko harvinainen

Leveimmän hymyn yhteydessä näkyvien lateraalisten periorbitaalisten uurteiden (naururyppyjen) hoito

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Silmät	Silmäluomiturvotus, kuivasilmäisyys	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan hematooma	Yleinen

Kasvojen yläosan uurteet

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Hypestesia	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan hematooma, injektiokohdan kipu, injektiokohdan eryteema, epämiellyttävä tunne (painon tunne otsassa)	Yleinen
Silmät	Silmäluomiptoosi, kuivasilmäisyys	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudus	Kulmakarvaptioosi	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Kasvojen epäsymmetrisyys, Mefiston merkki (kulmakarvojen lateraalinen kohoaminen)	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen

Myyntiin tulon jälkeiset kokemukset

Seuraavia käyttöaiheesta riippumattomia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys on tuntematon, on raportoitu BOCOUTURE-hoidon yhteydessä valmisteen myyntiin tulon jälkeen:

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, kuten turpoaminen, turvotus (myös kaukana injektiokohdasta), punoitus, kutina, ihottuma (paikallinen ja yleistynyt) sekä hengenahdistus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasten surkastuminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Flunssan kaltaiset oireet

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

A-tyyppin botuliinitoksiinin suuret annokset voivat aiheuttaa huomattavan neuromuskulaarisen paralyysin ja monenlaisia siihen liittyviä oireita kaukana injektion antokohdasta. Oireita voivat olla yleinen heikotus, ptoosi, kaksoiskuvat, hengitysvaikeudet ja puhevaikeudet, hengityslihasten halvaus tai nielemisvaikeudet, jotka voivat johtaa aspiraatiokeuhkokuumeeseen.

Toimenpiteet yliannostustapauksissa

Yliannostuksen yhteydessä potilaan on oltava lääkärin seurannassa liiallisen lihasheikkouden tai lihasten paralyysin oireiden havaitsemiseksi. Oireenmukainen hoito saattaa olla tarpeen. Jos hengityslihakset halvaantuvat, hengityksen tukeminen saattaa olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit,
ATC-koodi: M03AX01

A-tyyppin botuliinitoksiini salpaa kolinergisen neurotransmission hermo-lihasliitoksessa estämällä asetyylikoliinin vapautumista. Hermo-lihasliitoksen hermopäätteet eivät enää reagoi hermoimpulsseihin, ja neurotransmitterin erityksessä motorisissa päätelevyissä estyy (kemiallinen denervaatio). Impulssien transmissio palautuu ennalleen uusien hermopäätteiden muodostumisen myötä ja niiden kytkeytyessä uudelleen motorisiin päätelevyihin.

Vaikutusmekanismi

A-tyyppin botuliinitoksiinin vaikutusmekanismia kolinergisissä hermopäätteissä voidaan kuvata seuraavanlaisena nelivaiheisena prosessina:

- sitoutuminen: A-tyyppin botuliinitoksiinin raskasketju sitoutuu poikkeuksellisen selektiivisesti ja voimakkaasti reseptoreihin, joita esiintyy vain kolinergisissä päätteissä.
- siirtyminen hermopäätteen sisään: hermon pätekalvon kuroutuminen ja toksiinin imeytyminen hermopäätteeseen (endosytoosi).
- siirtyminen: neurotoksiinin raskasketjun aminoterminalisegmentti muodostaa huokosen rakkulan kalvoon, disulfididisidos pilkkoutuu ja neurotoksiinin kevytketju siirtyy huokosen kautta sytosoliin.
- vaikutus: kun kevytketju on vapautunut, se pilkkoo hyvin spesifisesti kohdeproteiinin (SNAP 25), joka on välttämätön asetyylikoliinin vapautumiselle.

Päätelevyjen toiminnan/ ärsykkeiden välittymisen täydellinen palautuminen tapahtuu tavallisesti 3–4 kuukauden kuluessa lihakseen annetun injektion jälkeen, kun hermopäätteet versovat ja kytkeytyvät uudelleen motorisiin päätelevyihin.

Kliinisten tutkimusten tulokset

Maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavat kulmakarvojen väliset pystysuorat uurteet (glabellaruurteet)

BOCOUTUREn pystysuoriin kurtistusuurteisiin liittyvää käyttöaihetta selvittäviin tutkimuksiin osallistui yhteensä 994 tutkimushenkilöä, joilla oli maksimikurtistuksen yhteydessä havaittavissa keskisyviä tai syviä pystysuoria uurteita. Näistä tutkimushenkilöistä 169 (≥ 18-vuotiaista) sai BOCOUTURE-hoitoa vaiheen III kaksoissokkoutetun lumelääkekontrolloidun pivotaalitutkimuksen pääasiallisen jakson aikana, ja 236 tutkimushenkilöä sai hoitoa kyseisen tutkimuksen avoimessa jatkotutkimuksessa (Open-label Extension, OLEX). Hoidon onnistumiseksi määriteltiin tutkijan viikolla 4 maksimikurtistuksesta tekemä

arvio ”ei lainkaan” tai ”vähäinen”. Arvio tehtiin kasvojen uurteiden neliportaisella asteikolla (Facial Wrinkle Scale). Tutkimuksessa osoitettiin 20 yksikön BOCOUTURE-annoksen olevan tilastollisesti merkittävästi ja kliinisesti merkittävästi tehokkaampi lumelääkkeeseen verrattuna.

Kokonaisonnistumisprosentti oli BOCOUTURE-ryhmässä 51,5 % vs lumelääkeryhmässä 0 %.

Yhdenkään pivotaalitutkimuksessa BOCOUTURE-hoitoa saaneen potilaan uurteiden ei havaittu pahentuneen. Tämän vahvisti Facial Wrinkle Scale -asteikolla päivänä 30 maksimikurtistuksen yhteydessä todettu suurempi vasteen saaneiden määrä, kun sekä tutkijalääkäriin että potilaan arvon perusteella merkittävästi suurempi osa 20 yksikköä BOCOUTUREa saaneista kuin lumelääkettä saaneista oli saanut vasteen.

Alaryhmäanalyysi osoitti, että yli 50-vuotiailla teho on heikompi nuorempiin potilaisiin verrattuna. Näistä 113 tutkimuspotilasta oli 50-vuotiaita tai nuorempia ja 56 tutkimuspotilasta oli yli 50-vuotiaita. Miehillä teho on heikompi kuin naisilla. Näistä 33 tutkimuspotilasta oli miehiä ja 136 tutkimuspotilasta oli naisia.

BOCOUTUREn hoidollinen ekvivalenssi A-tyyppin botuliinitoksiinikompleksia (onabotuliini A, 900 kD) sisältävään verrokkivalmisteeseen Vistabeliin/Botoxiin nähden osoitettiin kahdessa vertailevassa, prospektiivisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (n = 631), joissa käytettiin kerta-annoksia (toisessa tutkimuksessa 20 yksikköä ja toisessa 24 yksikköä). Tutkimustulokset osoittivat, että BOCOUTURE-valmisteen ja verrokkivalmisteen teho- ja turvallisuusprofiili on samanlainen keskisyvien tai syvien glabellar-uurteiden hoidossa, kun annosten konversiosuhde on 1:1 (ks. kohta 4.2).

Toistettujen annosten (20 yksikköä) pitkäaikaisturvallisuus glabellar-uurteiden hoidossa on osoitettu vaiheen III tutkimuksessa enimmillään kahden vuoden jakson aikana annettujen enintään 8 peräkkäisen injektion yhteydessä (MRZ 60201-0609, n = 796) [Rzany et al., 2013].

Leveimmän hymyn yhteydessä näkyvät lateraaliset periorbitaaliset uurteet (naururypyt)

Vaiheen III tutkimuksessa oli mukana 111 tutkittavaa, joilla oli leveimmän hymyn yhteydessä näkyviä keskisyviä tai syviä lateraalisia periorbitaalisia uurteita (naururypyjä). He saivat hoitosykliä 1 joko 12 yksikköä BOCOUTURE-valmistetta tai lumelääkettä yhtä puolta kohden (vasemman/oikean silmän alueelle). Tutkimuksessa verrattiin injektion antamista kolmeen tai neljään eri kohtaan. Hoidon onnistumiseksi määriteltiin rypyjen madaltuminen vähintään yhdellä pisteellä, kun riippumaton arvioija arvioi hoitotulosta neljän viikon hoidon jälkeen neliportaisella asteikolla standardoitujen digikuvien perusteella. Kuvat oli otettu kummaltakin puolelta leveimmän hymyn yhteydessä, ja niitä verrattiin lähtötilanteeseen. Sekä kolmeen kohtaan että neljään kohtaan annettujen injektioiden hoitotulos oli parempi lumelääkkeeseen verrattuna. Kolmeen kohtaan annettujen injektioiden yhteydessä onnistumisprosentti oli BOCOUTURE-ryhmässä 69,9 % vs. lumeryhmässä 21,4 %, ja neljään kohtaan annettujen injektioiden yhteydessä onnistumisprosentti oli BOCOUTURE-ryhmässä 68,7 % vs. lumeryhmässä 14,3 %. Yhdenkään BOCOUTURE-hoitoa saaneen tutkittavan rypyt eivät syventyneet. Tämä varmistettiin päivänä 30, kun tutkijan käyttämän leveintä hymyä koskevan neliportaisen arvioinnin perusteella vasteen saaneita oli enemmän, ja myös potilaiden arvioiden perusteella vasteen saaneiden osuus oli suurempi, 12 yksikköä BOCOUTURE-valmistetta puolta kohden saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Kasvojen yläosan uurteet

Vaiheen III lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa oli mukana 156 tutkittavaa. Siinä tutkittiin annoksina 54–64 yksikköä annetun BOCOUTURE-valmisteen turvallisuutta ja tehoa kasvojen yläosan kaikkien uurretyyppien (glabellar-uurteet, lateraaliset periorbitaaluurteet ja otsan vaakasuorat uurteet) hoitoon. Vasteen saaneiksi määriteltiin ne potilaat, joilla tutkijan maksimikurtistuksesta tekemä arvio oli ”ei lainkaan” tai ”vähäinen”. Arvio tehtiin viisiportaisella Merz Aesthetics Scales -asteikolla. Analyysissä todettiin tilastollisesti merkittäviä eroja glabellar-uurteiden, lateraalisten periorbitaaluurteiden ja otsan vaakasuorien uurteiden hoidossa yhdessä ja erikseen analysoituna sekä suuri vaste BOCOUTURE-hoidossa seuraavasti:

Yhteensä 82,9 % :lla BOCOUTURE-hoitoa saaneista tutkittavista todettiin vaste glabellar-uurteiden hoitoon, kun taas yksikään lumelääkettä saaneista tutkittavista ei saanut vastetta. Lateraalisten periorbitaaluurteiden hoidossa vaste todettiin yhteensä 63,8 % :lla BOCOUTURE-hoitoa saaneista potilaista verrattuna 2,0 % :iin lumelääkehoitoa saaneista tutkittavista. Yhteensä 71,4 % :lla

BOCOUTURE-hoitoa saaneista tutkittavista todettiin vaste otsan vaakasuorien uurteiden hoidossa, kun vain yksi lumehoitoa saaneista tutkittavista (2,0 %) sai vasteen. Kun näitä kolmea uurretyyppiä tarkasteltiin yhdessä, suurin osa BOCOUTURE-ryhmän tutkittavista (54,3 %) sai vasteen, ja lumeryhmän tutkittavista yksikään (0,0 %) ei saanut vastetta.

Prospektiivisessa, avoimessa vaiheen III tutkimuksessa oli mukana yhteensä 125 tutkittavaa, joilla oli keskisyviä tai syviä kasvojen yläosan uurteita. Tutkimuksessa osoitettiin 54–64 yksikön toistettuina annoksina annetun BOCOUTURE-valmisteen pitkäaikaisturvallisuus ja -siedettävyyden yli vuoden jakson aikana annettujen 4 peräkkäisen injektion yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Bocouture-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien lihaksista aiheutuvien ryppyjen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet

Klassisia kinetiikkaa ja jakautumista koskevia tutkimuksia ei voida tehdä A-tyypin botuliinitoksiinilla, koska vaikuttavaa ainetta käytetään niin pieniä määriä (pikogrammoja yhtä injektiota kohti) ja koska se sitoutuu nopeasti ja palautumattomasti kolinergisiin hermopäätteisiin.

Natiivi A-tyypin botuliinitoksiini on kompleksi, jolla on suuri molekyylipaino ja joka neurotoksiinien lisäksi (150 kD) sisältää muita, ei-toksisia proteiineja, kuten hemagglutiniineja ja nonhemagglutiniineja. Toisin kuin perinteiset A-tyypin botuliinitoksiinikompleksia sisältävät valmisteet, BOCOUTURE sisältää puhdasta (150 kD) neurotoksiinia, koska siinä ei ole kompleksoivia proteiineja ja vierasproteiinisisältö on siksi pieni. Annetun vierasproteiinisisällön katsotaan olevan yksi hoidon sekundaarisen epäonnistumisen syy.

A-tyypin botuliinitoksiinin on osoitettu siirtyvän aksonissa retrogradisesti lihakseen annetun injektion jälkeen. Aktiivisen A-tyypin botuliinitoksiinin retrogradista transsynaptista kulkua keskushermostoon ei kuitenkaan ole todettu hoitoannoksia käytettäessä.

Reseptoriin sitoutunut A-tyypin botuliinitoksiini siirtyy hermopäätteeseen endosytoosin välityksellä ennen kohteensa (SNAP 25) saavuttamista ja hajoaa sen jälkeen solussa. Verenkierrossa olevat vapaat A-tyypin botuliinitoksiinimolekyylit, jotka eivät ole sitoutuneet presynaptisiin kolinergisten hermopäätteiden reseptoreihin, fagosytoituvat tai pinosytoituvat ja hajoavat samalla tavoin kuin mitkä tahansa muutkin verenkierrossa kiertävät vapaat proteiinit.

Vaikuttavan aineen jakautuminen potilaissa

BOCOUTURElla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia ihmisillä edellä mainittujen syiden vuoksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kardiovaskulaarista ja suolistoon liittyvää turvallisuusfarmakologiaa koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

BOCOUTUREn toistuvan annoksen systeemistä toksisuutta koskevissa eläinkokeissa tehdyt löydökset liittyivät lähinnä BOCOUTUREn farmakodynaamisiin vaikutuksiin eli atoniaan, pareesiin ja atrofiaan lihaksessa, johon injektio annetaan.

Paikalliseen siedettävyyteen liittyviä ongelmia ei havaittu. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa BOCOUTURElla ei ollut haitallisia vaikutuksia uros- tai naaraskaniinien hedelmällisyyteen, eikä suoria haitallisia vaikutuksia rotan ja/tai kaniinin alkion tai sikiön kehitykseen tai pre- ja postnataaliseen kehitykseen. Kun BOCOUTUREa annettiin alkiotoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa eri aikaväleihin (päivittäin tai harvemmin) annoksina, jotka aiheuttivat emojen painon laskua, keskenmenojen määrä

kuitenkin lisääntyi kaniineilla ja rotilla havaittiin sikiöiden painon lievää laskua. Näiden tutkimusten perusteella ei voida olettaa, että emojen jatkuva systeeminen altistus organogeneesin (tuntemattoman) herkän vaiheen aikana aiheuttaisi välttämättä teratogeenisiä vaikutuksia. Kliinisen hoidon turvallisuusmarginaalit olivat vastaavasti suurien kliinisten annosten osalta yleensä pienet.

BOCOUTUREn genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini
Sakkarosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Käyttökuntoon saatettu liuos

Valmisteen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullo (tyypin 1 lasia), jossa on tulppa (bromobutyylimia) ja avaamattomuuden osoittava alumiinisinetti.

Pakkauskoot: 1, 2, 3 tai 6 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

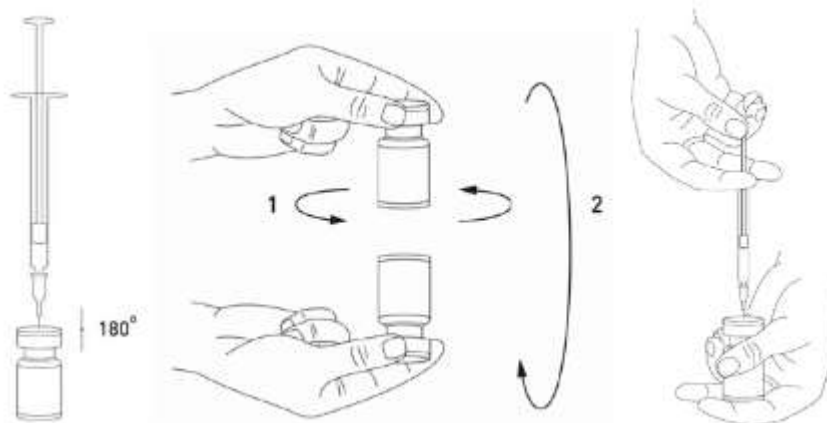
6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttökuntoon saattaminen

BOCOUTURE saattetaan käyttökuntoon liuottamalla se ennen pistämistä 9 mg/ml (0,9-prosenttiseen) natriumkloridiliuokseen. Käyttökuntoon saattaminen ja laimennus on tehtävä hyvien laboratoriokäytäntöjen mukaisesti, etenkin aseptiset seikat huomioon ottaen.

Injektiopullon sisällön käyttökuntoon saattaminen ja ruiskun valmistelu on hyvä tehdä muovitetujen paperipyyhkeiden päällä kaikkien roiskeiden saamiseksi talteen. Vedä ruiskuun sopiva määrä natriumkloridiliuosta. Liuoksen käyttökuntoon saattamiseen suositellaan lyhyttä 20–27 G:n viistokärkistä

neulaa. Työnnä neula kohtisuoraan kumitulpan läpi ja ruiskuta liuotin varovasti injektiopulloon, jotta vältät vaahdon muodostumisen. Injektiopullo pitää hävittää, jos alipaine ei vedä liuotinta injektiopulloon. Irrota ruisku injektiopullosta ja sekoita BOCOUTURE liuottimeen pyörittelemällä ja kääntelemällä injektiopulloa, mutta älä ravista sitä voimakkaasti. Liuoksen käyttökuntoon saattamiseen käytetty neula pitää tarvittaessa jättää kiinni injektiopulloon, jotta tarvittava määrä liuosta voidaan vetää uuteen injektion antamiseen soveltuvaan steriiliin ruiskuun.



Käyttökuntoon saatettu BOCOUTURE-liuos on kirkas ja väritön liuos.

BOCOUTUREa ei saa käyttää, jos käyttökuntoon saatettu liuos on sameaa tai sisältää haituvia tai hiukkasia.

Seuraavassa taulukossa on esitetty 50 ja 100 yksikköä sisältävän BOCOUTURE-valmisteen mahdolliset laimennokset:

Saatu annos (yksikköä 0,1 ml:aa kohden)	Lisätty liuotin (9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos)	
	50 yksikköä sisältävä injektiopullo	100 yksikköä sisältävä injektiopullo
5 yksikköä	1 ml	2 ml
4 yksikköä	1,25 ml	2,5 ml

Injektio-liuokset, joita on säilytetty yli 24 tuntia, ja käyttämätön injektio-liuos on hävitettävä.

Injektio-pullojen, ruiskujen ja käytettyjen materiaalien hävittäminen turvallisesti

Käyttämättömät injektio-pullot sekä injektio-pulloon ja/tai ruiskuun jäljelle jäävä liuos on autoklavoitava. Jäljelle jäänyt BOCOUTURE voidaan vaihtoehtoisesti inaktivoida lisäämällä siihen jotakin seuraavista liuoksista: etanoli (70 %), isopropanoli (50 %), SDS (0,1 %, anioninen detergentti), laimennettu natriumhydroksidiliuos (0,1 N NaOH) tai laimennettu natriumhypokloriittiliuos (vähintään 0,1 % NaOCl).

Käytettyjä injektio-pulloja, ruiskuja ja muita materiaaleja ei saa tyhjentää inaktivoinnin jälkeen, vaan ne on laitettava asianmukaiseen astiaan ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Suosituksot mahdollisiin vaaratilanteisiin A-tyypin botuliinitoksiinin käsittelyssä

- Roiskeet on puhdistettava pyyhkimällä: tähän käytetään kuiva-ainetta siivottaessa jollakin edellä mainitulla liuoksella kyllästettyä imukykyistä pyyhettä, ja käyttövalmiiksi sekoitettua valmistetta siivottaessa kuivaa imukykyistä pyyhettä.
- Kontaminoituneet pinnat on puhdistettava jollakin edellä mainitulla liuoksella kyllästetyllä imukykyisellä pyyhkeellä, minkä jälkeen pinta kuivataan.

- Jos injektiopullo rikkoutuu, toimi edellä annettujen ohjeiden mukaisesti, kerää lasinsirut ja pyyhi valmiste pois, ja varo samalla, ettet saa lasinsiruista viiltohaavoja.
- Jos valmistetta pääsee kosketuksiin ihon kanssa, huuhtelee altistunut alue runsaalla vesimäärällä.
- Jos valmistetta pääsee silmiin, huuhtelee silmät runsaalla vesimäärällä tai silmähuuhdeliuoksella.
- Jos valmistetta pääsee haavaan, viiltohaavaan tai rikkoutuneelle iholle, huuhtelee altistunut alue huolellisesti runsaalla vesimäärällä ja ryhdy sen jälkeen asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin pistetyn annoksen mukaan.

Näitä valmisteen käytöstä, käsittelystä ja hävittämisestä annettuja ohjeita on noudatettava tarkasti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Saksa
Puhelin: +49-69/15 03-1
Faksi: +49-69/15 03-200

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Bocouture 50 yksikköä: 28451
Bocouture 100 yksikköä: 33432

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.09.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03.06.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.11.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

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

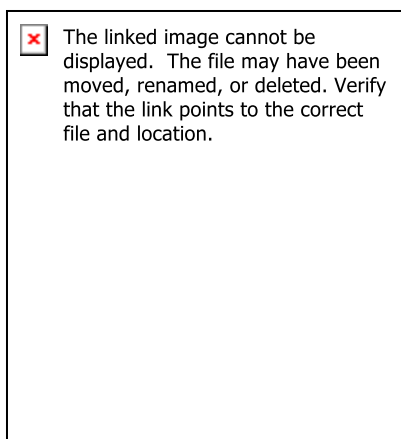
Bocouture får endast administreras av läkare som har särskild kompetens och kunskap om användningen av botulinumtoxin typ A.

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

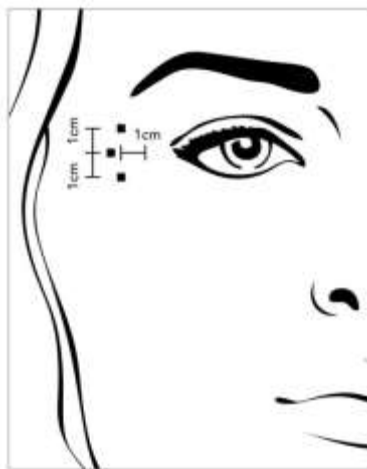
standarddos på 20 enheter. Dosen kan ökas av läkaren till upp till 30 enheter om det krävs för individen, med minst 3 månaders intervall mellan behandlingarna.



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 benigna kanten av ögonhålan. De andra två injektionerna bör placeras ca 1 cm ovanför och under området för den första injektionen.

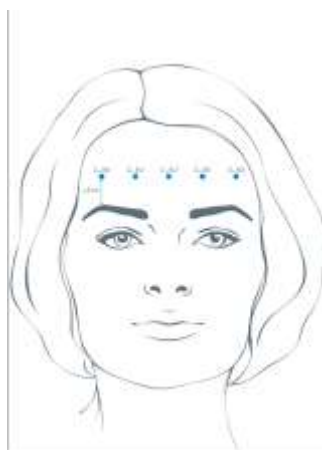


Den totala rekommenderade standarddosen per behandling är 12 enheter per sida (total dos: 24 enheter).

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 dosintervallet 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 pediatrikska populationen.

Administreringsätt

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 pekfinger 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.

Lateral periorbital 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 *zygomaticus* muskeln 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 blödningsrubbnings
- 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 rådats 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 tubokuraintyp.

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 bröstmjolk. 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, synrubbningsar 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 Xeomin 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).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 muskelavslappnande, 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 målproteinet (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 provarens 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 ansiktsrynskalan (Facial Wrinkle Scale) vid maximal rynkning av pannan, enligt både provarens 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].

Lateralala 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 placebogrupper, 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 provarens 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 provarens 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 placebogrupper (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.

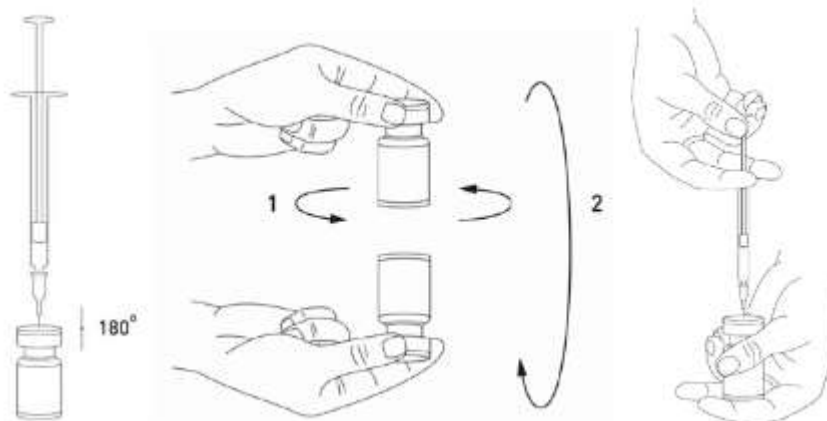
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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.



Färdigbered

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

- Utspild 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 ögonskölj-lösning.
- 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: 28451
Bocouture 100 enheter: 33432

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.09.2010
Datum för den senaste förnyelsen: 03.06.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.11.2019