

FACHINFORMATION –

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BOCOUTURE 4 Einheiten/0,1 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 50 LD₅₀-Einheiten* Botulinumtoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen.

0,1 ml Lösung enthält nach Rekonstitution in 1,25 ml 4 LD₅₀-Einheiten* Botulinumtoxin Typ A (150 kD), frei von Komplexproteinen.

* Eine Einheit entspricht der mittleren letalen Dosis (LD₅₀) nach der unter definierten Bedingungen erfolgten intraperitonealen Injektion der rekonstituierten Lösung in Mäuse.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BOCOUTURE wird angewendet zur vorübergehenden Verbesserung des Aussehens von mittelstarken bis starken

☐ vertikalen Falten zwischen den Augenbrauen beim Stirnrunzeln (Glabellafalten) ☐
seitlichen Kanthalfalten (Krähenfüße) sichtbar bei maximalem Lächeln bei
Erwachsenen im Alter unter 65 Jahren, wenn das Ausmaß dieser Falten eine erhebliche
psychologische Belastung für den Patienten darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die für BOCOUTURE empfohlenen Dosierungen sind nicht auf andere BotulinumtoxinPräparate übertragbar.

Für detaillierte Informationen zu klinischen Studien mit BOCOUTURE im Vergleich zum herkömmlichen Botulinumtoxin Type A-Komplex (900 kD) siehe Abschnitt 5.1.

BOCOUTURE darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation verabreicht werden, die die entsprechende Erfahrung mit dieser Behandlung haben und über die erforderliche Ausstattung verfügen.

Rekonstituiertes BOCOUTURE ist zur intramuskulären Injektion bestimmt.

Nach der Rekonstitution sollte BOCOUTURE umgehend verwendet werden und darf nur für eine Behandlung pro Patient eingesetzt werden.

Für Hinweise zur Entsorgung der Durchstechflaschen, siehe Abschnitt 6.6.

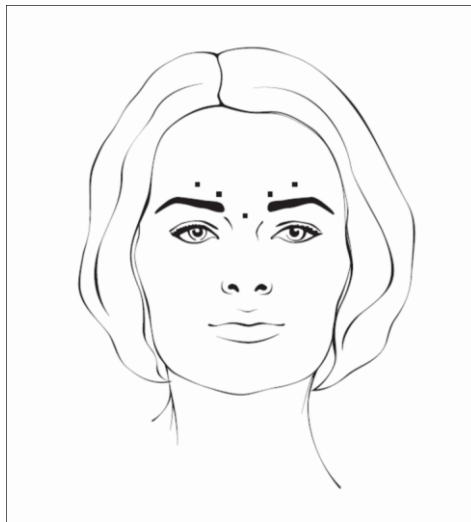
1

Rekonstituiertes BOCOUTURE wird unter Verwendung einer dünnen sterilen Nadel, z.B. 30G Nadel, injiziert.

Vertikale Falten zwischen den Augenbrauen (Glabellafalten)

Dosierung

Nach der Rekonstitution von BOCOUTURE (50 Einheiten/1,25 ml) wird das empfohlene Injektionsvolumen von jeweils 0,1 ml (4 Einheiten) in jede der 5 Injektionsstellen verabreicht: zwei Injektionen in jeden M. corrugator und eine Injektion in den M. procerus, dies entspricht einer Standarddosis von 20 Einheiten. Aufgrund der individuellen Erfordernisse der Patienten kann die Dosis durch den Arzt auf bis zu 30 Einheiten erhöht werden, bei einem Intervall von mindestens 3 Monaten zwischen den Behandlungen.



Eine Verbesserung der vertikalen Falten zwischen den Augenbrauen (Glabellafalten) tritt im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 3 Tagen ein, wobei die maximale Wirkung an Tag 30 beobachtet wurde. Die Wirkung hält bis zu 4 Monate nach der Injektion an.

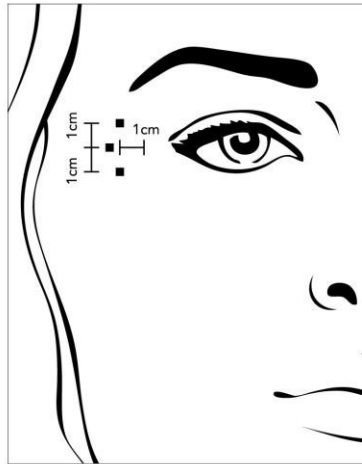
Art der Anwendung

Vor und während der Injektion sollte mit Daumen und Zeigefinger fest unter den Augenhöhlenrand gedrückt werden, um eine Diffusion der Lösung in diesem Gebiet zu verhindern. Die Nadel sollte während der Injektion superior und medial ausgerichtet bleiben. Um das Risiko einer Blepharoptosis zu reduzieren, müssen Injektionen in der Nähe des M. levator palpebrae superioris und in den kraniellen Anteil des M. orbicularis oculi vermieden werden. Injektionen in den M. corrugator sollten im medialen Anteil des Muskels sowie im zentralen Anteil des Muskelbauches mindestens 1 cm über dem knöchernen Rand der Augenhöhle erfolgen.

Seitliche Kanthalfalten, (Krähenfüße) sichtbar bei maximalem Lächeln

Dosierung

Nach der Rekonstitution von BOCOUTURE (50 Einheiten/1,25 ml) wird das empfohlene Injektionsvolumen von 0,1 ml (4 Einheiten) beidseitig in jeweils 3 Injektionsstellen verabreicht. Eine Injektion von 0,1 ml wird dabei ca. 1 cm lateral des knöchernen Augenhöhlenrandes platziert. Die anderen zwei Injektionen von jeweils 0,1 ml werden ca. 1 cm oberhalb und unterhalb der ersten Injektionsstelle verabreicht.



Die empfohlene Standarddosis beträgt 12 Einheiten pro Seite und Behandlung (Gesamtdosis: 24 Einheiten).

Eine Verbesserung der seitlichen Kanthalbfalten (Krähenfüße) sichtbar bei maximalem Lächelntritt im Allgemeinen innerhalb der ersten 6 Tage ein, wobei die maximale Wirkung an Tag 14 beobachtet wurde. Die Wirkung hält bis zu 3 Monate nach der Injektion an.

Für die Behandlung von seitlichen Kanthalbfalten, sichtbar bei maximalem Lächeln, die über zwei Injektionszyklen im Abstand von 4 Monaten hinausgeht, liegen derzeit keine Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten vor.

Art der Anwendung

Die Injektion sollte intramuskulär in den M. orbicularis oculi erfolgen, direkt unter der Dermis, um eine Diffusion von BOCOUTURE zu vermeiden. Injektionen in der Nähe des M. zygomaticus major sollten unterlassen werden, um eine Ptosis der Lippe zu vermeiden.

Alle Indikationen

Die Behandlungsintervalle sollten nicht kürzer als 3 Monate sein. Wenn die Behandlung fehlschlägt oder die Wirkung bei Wiederholungsinjektionen nachlässt, sollten alternative Behandlungsmethoden herangezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Es liegen nur begrenzte klinische Daten aus Phase III-Studien mit BOCOUTURE bei Patienten vor, die über 65 Jahre alt sind. Solange keine weiteren Studien in dieser Altersgruppe durchgeführt worden sind, wird die Anwendung von BOCOUTURE bei Patienten über 65 Jahren nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BOCOUTURE bei der Behandlung vertikaler Falten zwischen den Augenbrauen oder seitlichen Kanthalbfalten, sichtbar bei maximalem Lächeln, bei Personen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Daher kann die Anwendung von BOCOUTURE bei Personen unter 18 Jahren nicht empfohlen werden.

Allgemeine Informationen

Sollte nach durchgeführter Erstapplikation auch nach einem Monat kein therapeutischer Effekt eintreten, sollten folgende Maßnahmen durchgeführt werden:

- Analyse der Gründe für das Therapieversagen, z.B. falsche Muskeln, in die injiziert wurde, Injektionsverfahren, unzureichende Dosierung, Bildung Neurotoxin-neutralisierender Antikörper
- Überprüfung der Behandlung mit Botulinum Neurotoxin Typ A als angemessene Therapieform
- Sofern im Rahmen der Initialbehandlung keine unerwünschten Wirkungen aufgetreten sind, kann eine Wiederholungsbehandlung unter folgenden Voraussetzungen vorgenommen werden: 1.) Dosisanpassung unter Berücksichtigung der Analyse des vorausgegangenen Therapieversagens, 2.) Einhaltung des Mindestintervalls von 3 Monaten zwischen der Initial- und der Wiederholungsbehandlung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Generalisierte Störungen der Muskeltätigkeit (z.B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom)

Infektion oder Entzündung der vorgesehenen Injektionsstelle

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

BOCOUTURE darf bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nur zur Behandlung eines einzelnen Patienten bei einer Sitzung verwendet werden. Besondere Vorsicht ist bei der Aufbereitung des Produkts und der Verabreichung sowie bei der Inaktivierung und Beseitigung der restlichen nicht verwendeten Lösung erforderlich (siehe Abschnitt 6.6).

Es ist sicherzustellen, dass BOCOUTURE nicht in ein Blutgefäß injiziert wird.

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Verteilung des Toxins an vom Applikationsort entfernten Stellen in Zusammenhang stehen, wurden mit Botulinumtoxin sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die mit therapeutischen Dosen behandelt werden, kann eine übersteigerte Muskelschwäche auftreten. Die Injektion von BOCOUTURE wird bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Dysphagie und Aspiration nicht empfohlen.

Patienten bzw. pflegende Personen sind darauf hinzuweisen, dass der ärztliche Notdienst sofort zu verständigen ist, wenn Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten.

In seltenen Fällen kann nach der Injektion von Botulinum Neurotoxin Typ A eine anaphylaktische Reaktion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Adrenalin und andere Hilfsmittel zur Behandlung eines anaphylaktischen Schocks sollten vorhanden sein.

Bevor der Arzt BOCOUTURE verabreicht, muss er sich mit der Anatomie des Patienten sowie irgendwelcher aufgrund chirurgischer Eingriffe entstandenen anatomischen Veränderungen vertraut machen.

BOCOUTURE sollte nur mit Vorsicht angewendet werden:

- beim Auftreten von Gerinnungsstörungen aller Arten
- bei Behandlung mit Antikoagulantien oder Einnahme von anderen Substanzen in gerinnungshemmenden Dosen
- bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose oder mit anderen Erkrankungen, die zu peripheren neuromuskulären Dysfunktionen führen
- bei ausgeprägter Schwäche oder Atrophie des zu injizierenden Muskels.

Zu häufige oder zu hoch dosierte Injektionen mit Botulinumtoxin können das Risiko einer Bildung von Antikörpern erhöhen, so dass es auch bei der Behandlung von anderen Indikationen zu einem Therapieversagen kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).

BOCOUTURE enthält Albumin, einen Bestandteil aus menschlichem Blut. Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, beinhalten sorgfältige Auswahl der Spender, Testung einzelner Spenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und Einführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Dennoch kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Verabreichung von Medikamenten, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren oder Erreger zu. Fälle einer Virusübertragung durch Albumin, welches nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuches mittels etablierter Verfahren hergestellt wurde, sind nicht bekannt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Untersuchungen zu Wechselwirkungen durchgeführt.

Theoretisch kann die Wirkung von Botulinum Neurotoxin durch Aminoglykosidantibiotika oder andere Arzneimittel, die auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken, z.B. Muskelrelaxantien des Tubocurarin-Typs, potenziert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von BOCOUTURE mit Aminoglykosiden oder Spectinomycin erfordert deshalb besondere Sorgfalt. Periphere Muskelrelaxantien sollten mit Vorsicht eingesetzt werden, gegebenenfalls sollte die Initialdosis des Relaxans verringert werden oder eine mittellangwirksame Substanz, wie Vecuronium oder Atracurium, anstelle einer langwirksamen Substanz eingesetzt werden.

4-Aminochinoline können die Wirkung von BOCOUTURE abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Botulinum Neurotoxin Typ A bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

BOCOUTURE darf daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Botulinum Neurotoxin Typ A in die Muttermilch übergeht. Daher sollte BOCOUTURE in der Stillzeit nicht verabreicht werden.

Fertilität

Daten aus klinischen Studien mit Botulinum Neurotoxin Typ A liegen nicht vor. In einer Tierstudie wurden keine nachteiligen Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BOCOUTURE hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Im Zusammenhang mit der Anwendung dieses

Arzneimittels besteht ein potenzielles Risiko für eine lokalisierte Muskelschwäche oder Sehstörungen, die die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen können.

Personen, die Fahrzeuge lenken und Maschinen bedienen, sollten auf die möglichen Risiken von Asthenie, Muskelschwäche, Schwindel und Sehstörungen hingewiesen werden, die durch dieses Arzneimittel verursacht werden könnten. Dadurch könnten das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen gefährlich sein.

4.8 Nebenwirkungen

Gewöhnlich treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf und sind vorübergehend. Nebenwirkungen können mit dem Wirkstoff, dem Injektionsverfahren oder mit beidem zusammenhängen.

Lokale Muskelschwäche stellt eine erwartete pharmakologische Wirkung von Botulinumtoxin dar. Blepharoptosis, die durch die Injektionstechnik bedingt sein kann, hängt mit der pharmakologischen Wirkung von BOCOUTURE zusammen.

Wie bei jeder Injektion können im Zusammenhang mit der Injektion lokale Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Juckreiz, Schwellung und/oder Blutergüsse auftreten. In Verbindung mit Angst vor der Injektion kann es gelegentlich zu vorübergehenden, vasovagalen Reaktionen kommen wie z.B. Synkopen, Kreislaufstörungen, Übelkeit oder Ohrgeräuschen.

Häufigkeitsangaben

Nachfolgend sind aufgrund klinischer Erfahrungen Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen gemacht. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$).

Vertikale Falten zwischen den Augenbrauen (Glabellafalten)

In der nachfolgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der Anwendung von BOCOUTURE berichtet wurden. Zusätzlich werden Nebenwirkungen aufgeführt, die mit dem Vergleichspräparat mit herkömmlichem Botulinumtoxin Typ A – Komplex berichtet wurden, das in einem Teil der klinischen Studien zu BOCOUTURE eingesetzt wurde. Diese Nebenwirkungen sind mit einem „*“ gekennzeichnet. Es ist möglich, dass diese Nebenwirkungen auch bei der Anwendung von BOCOUTURE auftreten können.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Bronchitis, Nasopharyngitis, Grippe, Infektion*

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Fazialisparese (Ptosis der Augenbraue), vasovagale Synkope, Parästhesie*, Schwindel*

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Lidödem, Ptosis des Augenlids, verschwommenes Sehen, Blepharitis*, Augenschmerzen*

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Mundtrockenheit*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Knotengefühl in der Haut, Lichtempfindlichkeit*, trockene Haut*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelfunktionsstörungen (Hebung der Augenbraue), Schweregefühl Gelegentlich: Muskelzuckungen, Muskelkrämpfe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Reaktionen an der Injektionsstelle (Bluterguss, Juckreiz), Spannungsgefühl, grippeähnliche Erkrankung, Ermüdung (Müdigkeit)

Seitliche Kanthalfalten (Krähenfüße), sichtbar bei maximalem Lächeln

In der nachfolgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die bei der Anwendung von BOCOUTURE berichtet wurden.

Augenerkrankungen

Häufig: Lidödem, trockenes Auge

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Bluterguss an der Injektionsstelle

Erfahrungen nach der Markteinführung

Grippeähnliche Symptome und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Schwellungen, Ödeme (auch entfernt von der Injektionsstelle), Erytheme, Pruritus, Hautausschlag (lokal oder generalisiert) und Atemnot wurden berichtet.

Allgemein

Bei der Behandlung anderer Indikationen mit Botulinumtoxinen wurden in sehr seltenen Fällen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Ausbreitung des Toxins an vom Injektionsort entfernten Stellen beobachtet (übermäßige Muskelschwäche, Dysphagie, Aspirationspneumonie mit bisweilen tödlichem Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4). Selten wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp berichtet, einschließlich Anaphylaxie, Serumkrankheit, Urtikaria, Weichteilödem und Dyspnoe. Einige dieser Reaktionen wurden nach alleiniger Anwendung von herkömmlichen Präparaten mit dem Botulinumtoxin Typ A - Komplex oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen berichtet, die dafür bekannt sind, ähnliche Reaktionen auszulösen. Derartige Nebenwirkungen sind auch bei der Anwendung von BOCOUTURE nicht gänzlich auszuschließen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Erhöhte Dosen von Botulinum Neurotoxin Typ A können von der Injektionsstelle entfernte und ausgeprägte neuromuskuläre Lähmungen erzeugen. Symptome einer Überdosierung treten nicht unmittelbar nach einer Injektion auf und können allgemeine Schwäche, Ptosis, Diplopie, Sprechstörungen, Parese der Atemmuskulatur und Schluckbeschwerden, in deren Folge eine Aspirationspneumonie auftreten kann, darstellen.

Maßnahmen bei Überdosierung:

Im Falle einer Überdosierung muss der Patient mehrere Tage lang medizinisch überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen einer Intoxikation ist eine stationäre Behandlung mit allgemeinen unterstützenden Maßnahmen einzuleiten. Wenn es zur Parese der Atemmuskulatur kommt, werden Intubation und assistierte Beatmung erforderlich, bis Besserung eintritt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel,
ATC-Code: M03AX01

Botulinum Neurotoxin Typ A blockiert die cholinerge Signalübertragung an den neuromuskulären Verbindungen, indem es die Freisetzung von Acetylcholin hemmt. Die Nervenendigungen der neuromuskulären Verbindungen reagieren nicht länger auf Nervenimpulse, und die Sekretion des Neurotransmitters an den motorischen Endplatten wird verhindert (chemische Denervation). Die Wiederherstellung der Impulsübertragung erfolgt durch nachgewachsene Nervenendigungen und Wiederverbindung mit der motorischen Endplatte.

Der Wirkmechanismus von Botulinum Neurotoxin Typ A an den cholinergen Nervenendigungen kann als vierstufiger, sequenzieller Prozess beschrieben werden, der folgende Schritte umfasst:

- **Bindung:** Die schwere Kette des Botulinum Neurotoxins Typ A bindet mit außergewöhnlich hoher Selektivität und Affinität an Rezeptoren, die sich nur an den cholinergen Nervenendigungen befinden.
- **Internalisierung:** Einschnürung der Membran der Nervenendigung und Aufnahme des Toxins in die Nervenendigung (Endozytose).
- **Translokation:** Der aminoterminal Teil der schweren Kette des Neurotoxins bildet eine Pore in der Vesikelmembran, die Disulfidbrücke wird gespalten und die leichte Kette des Neurotoxins gelangt durch die Pore in das Zytosol.
- **Wirkung:** Nach der Freisetzung der leichten Kette spaltet diese sehr spezifisch ein Zielprotein (SNAP 25), welches für die Freisetzung von Acetylcholin erforderlich ist.

Die vollständige Wiederherstellung der Endplattenfunktion/Impulsübertragung nach einer Injektion erfolgt normalerweise innerhalb von 3-4 Monaten durch neugebildete Nervenendigungen und deren Wiederverbindung mit den motorischen Endplatten.

Ergebnisse der klinischen Studien

Vertikale Falten zwischen den Augenbrauen (Glabellafalten)

In klinischen Studien zur Wirksamkeit von BOCOUTURE in der Indikation Glabellafalten wurden insgesamt 447 Patienten mit mittelstarken bis starken Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln eingeschlossen. Von diesen Patienten wurden 169 Patienten (□ 18 Jahre) mit BOCOUTURE in der placebokontrollierten Phase der zulassungsrelevanten, doppelblinden Phase-III-Studie und 236 Patienten in der nicht-kontrollierten Phase dieser Studie behandelt.

Die Studie zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante und klinisch relevante Wirksamkeit von 20 Einheiten BOCOUTURE. Dies wurde durch die Anzahl der Patienten belegt, die bei maximalem Stirnrunzeln am Tag 30 bei Beurteilung entsprechend der Skala für Gesichtsfalten durch den Prüfarzt bzw. durch den Patienten auf die Behandlung ansprachen. Die Ansprechrate unter 20 Einheiten BOCOUTURE war hier im Vergleich zu Placebo signifikant höher.

Subgruppenanalysen zeigten im Vergleich zu jüngeren Patienten eine geringere Wirksamkeit bei Patienten, die 50 Jahre oder älter waren. Dabei waren 113 Patienten 50 Jahre oder jünger und 56 Patienten über 50 Jahre alt. Die Wirksamkeit bei Männern war geringer im Vergleich zu Frauen. Dabei waren 33 Patienten Männer und 136 Patienten Frauen.

Nichtunterlegenheit der Wirksamkeit von BOCOUTURE zum Vergleichsprodukt, welches den herkömmlichen Botulinumtoxin Typ A Komplex OnabotulinumtoxinA (900kD) enthält, wurde in einer Phase III Vergleichsstudien nach Einmalgabe bei Patienten mit moderaten bis starken Glabellafalten gezeigt (n=381). Die Studienergebnisse weisen auch darauf hin, dass BOCOUTURE und dieses Vergleichspräparat ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei Patienten mit Glabellafalten haben, wenn sie in einem Umrechnungsverhältnis von 1:1 angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Seitliche Kanthalfalten (Krähenfüße) sichtbar bei maximalem Lächeln

In einer klinischen Phase III Studie wurden 111 Patienten mit mittelstarken bis starken seitlichen Kanthalfalten, sichtbar bei maximalem Lächeln (Krähenfüße), mit 12 Einheiten BOCOUTURE oder Placebo pro Seite (rechter/linker Augenbereich) während eines Injektionszyklus behandelt. Dabei wurde ein 3-Punkt und 4-Punkt Injektionsschema verglichen. Der Behandlungserfolg wurde als Verbesserung um mindestens 1 Punkt auf einer 4-Punkte Skala definiert. Bei maximalem Lächeln wurde die Bewertung für beide Augenbereiche durch ein unabhängiges Expertenkomitee anhand von standardisierten Digitalfotos vorgenommen und mit der Ausgangssituation verglichen. Das 3-Punkte sowie das 4-Punkte Injektionsschema zeigten beide Überlegenheit im Vergleich zur Placebobehandlung. Unter Anwendung des 3-Punkte Injektionsschemas war die Erfolgsrate 69,9% in der BOCOUTURE Gruppe versus 21,4% in der Placebogruppe, während es unter Verwendung des 4-Punkte Injektionsverfahrens 68,7% versus 14,3% waren. Eine Verschlechterung wurde bei keinem der mit BOCOUTURE behandelten Patienten beobachtet. Bestätigt wurde dies durch die hohe Anzahl an Patienten, die an Tag 30 ein erfolgreiches Ergebnis basierend auf einer Bewertung durch den Experten und den Patienten selbst auf der 4-Punkte Skala aufwiesen. Patienten, die 12 Einheiten BOCOUTURE pro Augenbereich erhielten zeigten im Vergleich zur Placebobehandlung einen signifikant höheren Anteil mit erfolgreichem Ergebnis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften des Wirkstoffs

Klassische Kinetik- und Verteilungsstudien können mit Botulinum Neurotoxin Typ A nicht durchgeführt werden, da der Wirkstoff in äußerst geringen Dosen (picogramm pro Injektion) appliziert wird und schnell und irreversibel an die cholinergen Nervenendigungen bindet.

Natives Botulinumtoxin stellt einen hochmolekularen Komplex dar, der zusätzlich zu dem Neurotoxin (150 kD) auch andere nicht-toxische Proteine wie Hämagglutinine und NonHämagglutinine enthält. Im Gegensatz zu herkömmlichen Präparaten, die den Botulinumtoxin Typ A - Komplex enthalten, enthält BOCOUTURE das reine (150 kD) Neurotoxin, denn es ist frei von Komplexproteinen.

Wie für viele andere Proteine wurde für Botulinum Neurotoxin Typ A gezeigt, dass es nach intramuskulärer Injektion einem retrograden axonalen Transport unterliegt. Eine retrograde transsynaptische Passage des aktiven Botulinum Neurotoxins Typ A in das zentrale Nervensystem wurde dagegen nicht gefunden.

Rezeptor-gebundenes Botulinum Neurotoxin Typ A wird durch Endozytose in die Nervenendigung aufgenommen, bevor es sein Ziel (SNAP-25) erreicht, und wird schließlich intrazellulär abgebaut. Frei zirkulierende Botulinum Neurotoxin Typ A - Moleküle, die nicht an präsynaptische Rezeptoren auf den cholinergen Nervenendigungen gebunden haben, werden durch Phagozytose oder Pinocytose aufgenommen und wie andere frei zirkulierende Proteine abgebaut.

Verteilung des Wirkstoffs im Patienten

Aus den oben genannten Gründen wurden mit BOCOUTURE keine Pharmakokinetik-Studien am Menschen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische, sicherheitspharmakologische Studien zur Untersuchung der Einflüsse von BOCOUTURE auf das kardiovaskuläre System zeigten kein spezielles Risiko für Menschen.

Die Befunde in tierexperimentellen Studien zur systemischen Toxizität von BOCOUTURE nach wiederholter Gabe waren überwiegend eine Folge der pharmakodynamischen Eigenschaften, d.h. Zeichen einer lokalen Muskeler schlaffung, wie z.B. reduzierte Motilität und erniedrigter Muskeltonus.

Es wurden keine Hinweise auf lokale Unverträglichkeit beobachtet. In reproduktionstoxikologischen Studien mit BOCOUTURE in Kaninchen wurde keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität und keine direkte Beeinflussung der Embryonalentwicklung festgestellt. Allerdings führte in einer Pränatalstudie im Kaninchen die Gabe maternal-toxischer Dosen von BOCOUTURE im 1-2 Wochenabstand zu einer erhöhten Abortrate. Von einer durchgängigen systemischen Exposition der Muttertiere, wie sie während einer (unbekannten) sensiblen Phase der Organogenese eine Voraussetzung für die Induzierung teratogener Effekte ist, kann allerdings nur bedingt ausgegangen werden.

Mit BOCOUTURE wurden keine Studien zur Untersuchung des genotoxischen oder kanzerogenen Potentials sowie der Einflüsse auf die prä- und postnatale Entwicklung durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Albumin vom Menschen
Sucrose

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

3 Jahre

Rekonstituierte Injektionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 bis 8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche: Nicht über 25°C lagern.

Lagerbedingungen für die rekonstituierte Injektionslösung: Siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Bromobutyl-Gummi) und Bördelkappe (Aluminium). Packungsgrößen mit 1, 2, 3 oder 6 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

50 Einheiten BOCOUTURE werden vor dem Gebrauch in 1,25 ml konservierungsmittelfreier 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung rekonstituiert. Dies entspricht einer Konzentration von 40 Einheiten/ml. Die Rekonstitution und die Verdünnung sollten unter Einhaltung der Standardbedingungen zur guten klinischen Praxis erfolgen, insbesondere im Hinblick auf die aseptische Handhabung.

Die Rekonstitution des Flascheninhalts und das Aufziehen der Spritze sollten über plastikbeschichteten Papiertüchern erfolgen, um eventuelle Spritzer aufzufangen. Eine entsprechende Menge Natriumchlorid-Lösung wird mit einer Spritze aufgezogen. Die Natriumchlorid-Lösung muss vorsichtig in die Durchstechflasche injiziert werden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn in der Flasche kein Unterdruck vorhanden ist, der das Lösungsmittel aus der Spritze ansaugt. Die rekonstituierte BOCOUTURE-Lösung ist klar, farblos und frei von Partikeln.

BOCOUTURE darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung, die entsprechend der oben genannten Anweisungen hergestellt wurde, eine Trübung zeigt oder Ausflockungen oder Partikel enthält.

Injektionslösung, die länger als 24 Stunden aufbewahrt wurde, sowie nicht verwendete Reste der Injektionslösung müssen verworfen werden.

VORGEHENSWEISE ZUR SICHEREN ENTSORGUNG DER DURCHSTECHFLASCHEN; SPRITZEN UND VERWENDETEN MATERIALIEN

Zur sicheren Entsorgung sollte nicht rekonstituiertes BOCOUTURE in der Durchstechflasche mit einer kleinen Menge Wasser rekonstituiert und anschließend autoklaviert werden.

Verwendete leere oder Restlösung enthaltende Durchstechflaschen und Spritzen sowie nach Verschüttung aufgesogenes Material sollten autoklaviert werden. Alternativ kann restliches BOCOUTURE mit verdünnter Natriumhydroxidlösung (0,1N NaOH) oder mit verdünnter Natriumhypochlorit-Lösung (0,5% oder 1% NaOCl) inaktiviert werden.

Nach der Inaktivierung dürfen gebrauchte Durchstechflaschen, Spritzen und Materialien nicht entleert werden, sondern müssen in entsprechende Behälter geworfen und entsprechend den lokalen Vorschriften entsorgt werden.

EMPFEHLUNGEN BEI UNFÄLLEN WÄHREND DES UMGANGS MIT BOTULINUMTOXIN

- Jegliches verschüttetes Arzneimittel muss aufgewischt werden: entweder – im Fall des Pulvers - mit einem saugfähigen Material, das mit einer Natriumhydroxid- oder einer Natriumhypochloritlösung (Bleichmittel) getränkt wurde oder – im Fall der rekonstituierten Lösung – mit einem trockenen saugfähigen Material.
- Kontaminierte Oberflächen müssen mit einem saugfähigen Material gereinigt werden, das mit einer Natriumhydroxid- oder einer Natriumhypochloridlösung (Bleichmittel) getränkt wurde. Anschließend trocknen lassen.
- Wenn eine Durchstechflasche zerbricht, wie oben beschrieben vorgehen: Glassplitter vorsichtig aufsammeln und das Arzneimittel aufwischen, dabei Schnittverletzungen der Haut vermeiden.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit der Haut gelangt, den betroffenen Bezirk mit einer Natriumhydroxid- oder einer Natriumhypochloridlösung (Bleichmittel) waschen und anschließend gründlich mit reichlich Wasser abspülen.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit den Augen gelangt, die Augen gründlich mit reichlich Wasser oder einer Augenspüllösung ausspülen.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit einer Wunde, Schnittverletzung oder nicht-intakter Haut gelangt, gründlich mit reichlich Wasser spülen und die entsprechenden medizinischen Maßnahmen entsprechend der injizierten Dosis ergreifen.

Diese Anweisungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung müssen strikt eingehalten werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Max Pharma GmbH
Am Gewerbegebiet 5
95185 Gattendorf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

89083.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

03/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.