BOCOUTURE® 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
BOCOUTURE® 100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BOCOUTURE® 50 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
BOCOUTURE® 100 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

BOCOUTURE 50 Einheiten
Eine Durchstechflasche enthält 50 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (150 kD), frei von Komplexproteinen*.
BOCOUTURE 100 Einheiten
Eine Durchstechflasche enthält 100 Einheiten Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion (Ph.Eur.) (150 kD), frei von Komplexproteinen*.
* *Botulinumtoxin Typ A, gereinigt aus Clostridium Botulinum Kulturen (Hall Stamm*)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung)

Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BOCOUTURE wird angewendet zur vorübergehenden Verbesserung des Aussehens von Falten der oberen Gesichtshälfte bei Erwachsenen im Alter unter 65 Jahren, wenn das Ausmaß dieser Falten eine erhebliche psychologische Belastung für den Patienten darstellt:

- mittelstarke bis starke vertikale Falten zwischen den Augenbrauen, sichtbar bei maximalem Stirnrunzeln (Glabellafalten) und/oder
- mittelstarke bis starke seitliche Kanthalfalten, sichtbar bei maximalem Lächeln (Krähenfüße) und/oder
- mittelstarke bis starke horizontale Stirnfalten, sichtbar bei maximaler Kontraktion.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aufgrund der unterschiedlichen Testmethoden zur Bestimmung der biologischen Wirkstärke sind die für BOCOUTURE empfohlenen Dosierungseinheiten nicht auf andere Botulinumtoxin Typ A-Präparate übertragbar.

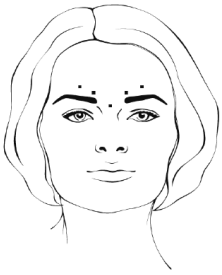
Für detaillierte Informationen zu klinischen Studien mit BOCOUTURE im Vergleich zum herkömmlichen Botulinumtoxin Typ A-Komplex (900 kD), siehe Abschnitt 5.1.

Allgemein

BOCOUTURE darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation und der erforderlichen Fachkenntnis in der Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A angewendet werden.

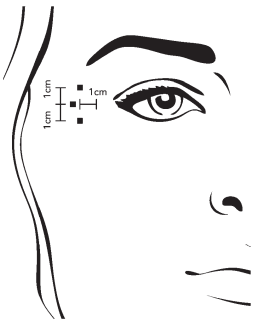
Dosierung

Vertikale Falten zwischen den Augenbrauen, sichtbar bei maximalem Stirnrunzeln (Glabellafalten)
Nach der Rekonstitution von BOCOUTURE wird eine Dosis von 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, sichtbar bei maximalem Stirnrunzeln (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.

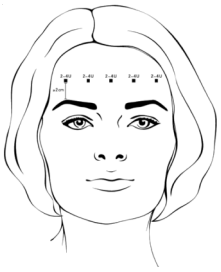
Seitliche Kanthalfalten, sichtbar bei maximalem Lächeln (Krähenfüße)
Nach der Rekonstitution von BOCOUTURE werden 4 Einheiten beidseitig in jeweils 3 Injektionsstellen verabreicht. Eine Injektion wird dabei ca. 1 cm lateral des knöchernen Augenhöhlenrandes platziert. Die anderen zwei Injektionen werden 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 Kanthalfalten, sichtbar bei maximalem Lächeln (Krähenfüße), tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten 6 Tage ein, wobei die maximale Wirkung an Tag 30 beobachtet wurde. Die Wirkung hält bis zu 4 Monate nach der Injektion an.

Horizontale Stirnfalten, sichtbar bei maximaler Kontraktion
Je nach individuellen Erfordernissen der Patienten beträgt die empfohlene Gesamtdosis 10 bis 20 Einheiten bei einem Intervall von mindestens 3 Monaten zwischen den Behandlungen. Nach der Rekonstitution von BOCOUTURE wird eine Gesamtdosis von 10 bis 20 Einheiten in 5 horizontal angeordnete Injektionspunkte mindestens 2 cm über dem Augenhöhlenrand in den Frontalismuskel injiziert. Pro Injektionspunkt werden 2 Einheiten, 3 Einheiten oder 4 Einheiten verabreicht.



Eine Verbesserung der horizontalen Stirnfalten, sichtbar bei maximaler Kontraktion, tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten 7 Tage ein, wobei die maximale Wirkung an Tag 30 beobachtet wird. Die Wirkung hält bis zu 4 Monate nach der Injektion an.

Alle Indikationen
Falls nach durchgeführter Erstapplikation nach einem Monat kein therapeutischer Effekt eintritt, sollten folgende Maßnahmen durchgeführt werden:

- Analyse der Gründe für das Therapieversagen, z. B. zu geringe Dosis, schlechte Injektionstechnik, mögliche Bildung Neurotoxin-neutralisierender Antikörper.
- Dosisanpassung unter Berücksichtigung der Analyse des vorausgegangenen Therapieversagens.
- 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 der Voraussetzung der Einhaltung des Mindestintervalls von 3 Monaten zwischen der Initial- und der Wiederholungsbehandlung vorgenommen 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 Daten in dieser Altersgruppe verfügbar sind, wird die Anwendung von BOCOUTURE bei Patienten über 65 Jahren nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von BOCOUTURE wurde bei der Behandlung vertikaler Falten zwischen den Augenbrauen, sichtbar bei maximalem Stirnrunzeln, seitlichen Kanthalfalten, sichtbar bei maximalem Lächeln oder horizontalen Stirnfalten, sichtbar bei maximaler Kontraktion, bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. BOCOUTURE wird daher bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Alle Indikationen
Rekonstituiertes BOCOUTURE ist zur intramuskulären Anwendung bestimmt.

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

Rekonstituiertes BOCOUTURE wird unter Verwendung einer dünnen sterilen Nadel (z. B. 30 – 33 G/0,20 – 0,30 mm Durchmesser/13 mm Länge) injiziert. Pro Injektionspunkt wird ein Injektionsvolumen von ca. 0,04 bis 0,1 ml empfohlen.

Juni 2025 Artikel-Nr.: 230000285

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung und zur Entsorgung der Durchstechflaschen, siehe Abschnitt 6.6.

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

Vertikale Falten zwischen den Augenbrauen, sichtbar bei maximalem Stirnrunzeln (Glabellafalten)
Vor und während der Injektion sollte mit Daumen oder 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, sichtbar bei maximalem Lächeln (Krähenfüße)
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.

Horizontale Stirnfalten, sichtbar bei maximaler Kontraktion
Die Paralyse der unteren Muskelfasern durch Injektionen von BOCOUTURE in der Nähe des Augenhöhlenrandes sollte vermieden werden, um das Risiko einer Augenbrauenptosis zu vermeiden.

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 an der vorgesehenen Injektionsstelle.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Es sollte berücksichtigt werden, dass horizontale Stirnfalten nicht nur dynamischer Natur sein können, sondern auch durch den Verlust der Hautelastizität entstehen können (beispielsweise im Zusammenhang mit dem Alterungsprozess oder Lichtschädigung). In diesen Fällen kann es sein, dass Patienten nicht auf die Behandlung mit Botulinumtoxin-Präparaten reagieren.

BOCOUTURE sollte mit Vorsicht angewendet werden:
- beim Vorhandensein von Gerinnungsstörungen aller Arten
- bei Patienten, die mit Antikoagulantien oder anderen Wirkstoffen mit antikoagulierender Wirkung behandelt werden.

Lokale und entfernte Ausbreitung der Toxinwirkung
Nebenwirkungen können durch falsch platzierte Injektionen von Botulinum Neurotoxin Typ A hervorgerufen werden, welche zeitweise nahe gelegene Muskeln lähmen.

Es wurden Nebenwirkungen berichtet, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Botulinumtoxins Typ A an vom Injektionsort entfernten Stellen in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die mit therapeutischen Dosen behandelt werden, stellen möglicherweise eine erhöhte Muskelschwäche fest.

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

Bereits bestehende neuromuskuläre Erkrankungen
Die Injektion von BOCOUTURE wird bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Aspiration oder Dysphagie nicht empfohlen.

BOCOUTURE sollte nur mit Vorsicht angewendet werden:
- bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose
- bei Patienten mit anderen Erkrankungen, die zu peripheren neuromuskulären Dysfunktionen führen
- bei ausgeprägter Schwäche oder Atrophie des zu injizierenden Muskels.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Arzneimitteln mit Botulinum Neurotoxin Typ A berichtet. Wenn schwerwiegende (z. B. anaphylaktische Reaktionen) und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp auftreten, ist eine geeignete medizinische Therapie einzuleiten.

Antikörperbildung
Zu häufige Injektionen mit Botulinumtoxin können das Risiko einer Antikörperbildung erhöhen, so dass es zu einem Therapieversagen kommen kann (siehe Abschnitt 4.2). Das Potenzial zur Bildung von Antikörpern kann verringert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis im angegebenen Minimuminjektionsinterval verabreicht wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von 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, verstärkt 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 mittellang-wirksame 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 sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und der potentielle Nutzen rechtfertigt das Risiko.

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

Fertilität
Daten aus klinischen Studien mit Botulinum Neurotoxin Typ A liegen nicht vor. Bei Kaninchen 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. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass beim Auftreten von Asthenie, Muskelschwäche, Schwindel, Sehstörungen oder einer Lidptosis das Führen von Fahrzeugen oder die Ausübung von potenziell gefährlichen Tätigkeiten vermieden werden sollte.

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.

Indikationsunabhängige Nebenwirkungen

Anwendungsabhängige Nebenwirkungen
Lokale Schmerzen, Entzündung, Parästhesie, Hypoästhesie, Druckempfindlichkeit, Schwellung/Ödem, Erythem, Juckreiz, lokale Infektion, Bluterguss, Blutung und/oder blaue Flecken können in Zusammenhang mit der Injektion auftreten. Durch den Injektionsprozess verursachter Schmerz und/oder Angst können zu vasovagalen Reaktionen führen wie z. B. vorübergehende

symptomatische Hypotension, Übelkeit, Ohrensausen und Synkopen.

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

Ausbreitung des Toxins
In sehr seltenen Fällen wurden bei der Behandlung anderer Indikationen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Ausbreitung des Toxins an vom Injektionsort entfernten Stellen berichtet, bei denen die Symptome der Wirkung von Botulinumtoxin Typ A entsprechen (übermäßige Muskelschwäche, Dysphagie und Aspirationspneumonie mit in Einzelfällen tödlichem Ausgang). Diese Nebenwirkungen können auch bei BOCOUTURE nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Selten wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp berichtet, wie Anaphylaxie, Serumkrankheit, Urtikaria, Weichteilödem und Dyspnoe. Einige dieser Reaktionen wurden nach alleiniger Anwendung von herkömmlichen Arzneimitteln mit dem Botulinumtoxin Typ A-Komplex oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen berichtet, die dafür bekannt sind, ähnliche Reaktionen auszulösen.

Nebenwirkungen aus klinischer Erfahrung
Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit BOCOUTURE berichtet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000).

Vertikale Falten zwischen den Augenbrauen, sichtbar bei maximalem Stirnrunzeln (Glabellafalten)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis, Nasopharyngitis, grippeähnliche Symptome	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Augenerkrankungen	Lidödem, Ptosis des Augenlids, verschwommenes Sehen	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, Knotengefühl in der Haut, Ptosis der Augenbraue	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Mephisto-Zeichen (laterale Hebung der Augenbrauen)	Häufig
	Muskelzuckungen, Muskelkrämpfe, Gesichtsasymmetrie (Brauenasymmetrie)	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hämatom an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, (lokale) Druckempfindlichkeit, Müdigkeit, Beschwerden (schwere Augenlider/ Augenbrauen)	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hämatom	Gelegentlich

Seitliche Kanthalfalten, sichtbar bei maximalem Lächeln (Krähenfüße)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Augenerkrankungen	Lidödem, trockenes Auge	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Bluterguss an der Injektionsstelle	Häufig

Falten der oberen Gesichtshälfte

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Hypoästhesie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Bluterguss an der Injektionsstelle	Häufig
	Beschwerden (Schweregefühl im Stirnbereich)	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Schwellung des Augenlids, Augenlidptosis, trockenes Auge	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ptosis der Augenbraue	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gesichtsasymmetrie, Mephisto-Zeichen (laterale Hebung der Augenbrauen)	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Gelegentlich

Erfahrungen nach Markteinführung
Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit unbekannter Häufigkeit bei der Verwendung von BOCOUTURE seit Markteintritt unabhängig von der Indikation berichtet:

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Schwellungen, Ödeme (auch entfernt von der Injektionsstelle), Erytheme, Pruritus, Hautausschlag (lokal oder generalisiert) und Atemnot
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelatrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Erkrankung

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 dem 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 mit einer Vielzahl von Symptomen erzeugen. Symptome können allgemeine Schwäche, Ptosis, Diplopie, Sprechstörungen, Parese der Atemmuskulatur oder Schluckbeschwerden sein, in deren Folge eine Aspirationspneumonie auftreten kann.

Maßnahmen bei Überdosierung
Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient medizinisch auf Symptome übermäßiger Muskelschwäche oder Muskelparese überwacht werden. Eine symptomatische Behandlung könnte möglicherweise notwendig sein. Assistierte Beatmung kann erforderlich sein, wenn eine Paralyse der Atemmuskulatur auftritt.

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 der motorischen Endplatte wird verhindert (chemische Denervation). Die Wiederherstellung der Impulsübertragung erfolgt durch nachgewachsene Nervenendigungen und deren Wiederverbindung mit den motorischen Endplatten.

Wirkmechanismus
Der Wirkmechanismus von Botulinum Neurotoxin Typ A an den cholinergen Nervenendigungen kann als ein 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.
- Eintritt oder Einschluss (Internalisierung): Einschnürung der Membran der Nervenendigung und Resorption des Toxins in die Nervenendigung (Endozytose).
- Translokation: Der aminoterminale 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 das Zielprotein (SNAP 25), welches für die Freisetzung von Acetylcholin erforderlich ist.

Die vollständige Wiederherstellung der Endplattenfunktion/Impulsübertragung nach einer intramuskulären 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, sichtbar bei maximalem Stirnrunzeln (Glabellafalten)
In klinischen Studien mit BOCOUTURE in der Indikation Glabellafalten wurden insgesamt 994 Patienten mit mittelstarken bis starken Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln eingeschlossen. Von diesen Patienten wurden 169 Patienten (≥ 18 Jahre) mit BOCOUTURE in der Hauptphase der zulassungsrelevanten doppelblinden placebokontrollierten Phase III-Studie und 236 Patienten in der nicht-kontrollierten Phase dieser Studie behandelt. Der Behandlungserfolg wurde definiert als „keine“ oder „leichte“ Faltenausprägung durch Beurteilung des Prüfarztes nach 4 Wochen auf einer 4-Punkte Skala für Gesichtsfalten bei maximalem Stirnrunzeln. Die Studie zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante und klinisch relevante Wirksamkeit von 20 Einheiten BOCOUTURE. Die Gesamterfolgsrate lag bei 51,5% in der BOCOUTURE Gruppe gegenüber 0% in der Placebogruppe. In der zulassungsrelevanten Studie wurde bei keinem der mit BOCOUTURE behandelten Patienten eine Verschlechterung festgestellt. 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.

Die therapeutische Äquivalenz von BOCOUTURE gegenüber dem Vergleichsprodukt Vistabel/Botox, welches den Botulinumtoxin Typ A Komplex (OnabotulinumtoxinA, 900 kD) enthält, wurde in zwei prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudien (n = 631) nach Einmalgabe (20 bzw. 24 Einheiten) gezeigt. Die Studienergebnisse zeigten, dass BOCOUTURE und das Vergleichspräparat ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei Patienten mit mittelstarken bis starken Glabellafalten haben, wenn sie in einem Umrechnungsverhältnis von 1:1 angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Langzeitsicherheit nach Wiederholungsbehandlungen (20 Einheiten) der Glabellafalten wurde in einer Phase III-Studie über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren mit 8 aufeinanderfolgenden Injektionszyklen gezeigt (MRZ 60201-0609, n=796) [Rzany et al., 2013].

Seitliche Kanthalfalten, sichtbar bei maximalem Lächeln (Krähenfüße)
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.

Falten der oberen Gesichtshälfte
Die Wirksamkeit und Sicherheit von 54 bis 64 Einheiten BOCOUTURE wurde bei der Kombinationsbehandlung von Falten der oberen Gesichtshälfte (Glabellafalten, seitliche Kanthalfalten und horizontale Stirnfalten) in einer placebokontrollierten Phase III-Studie bei 156 Patienten untersucht. Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, wurden definiert als die Patienten, die durch den Prüfarzt mit „keine“ oder „leichte“ Faltenausprägung bei maximaler Kontraktion entsprechend der 5-Punkte Merz Ästhetik Skala beurteilt wurden. Die Analyse zeigte einen statistisch relevanten Behandlungsunterschied und hohe Ansprechraten unter der Behandlung mit BOCOUTURE von Glabellafalten, seitlichen Kanthalfalten und horizontalen Stirnfalten bei alleiniger sowie bei Kombinationsbehandlung aller Areale:
Insgesamt konnte bei 82,9% der mit BOCOUTURE behandelten Patienten eine Verbesserung der Glabellafalten gezeigt werden, während es keine Verbesserung bei den mit Placebo behandelten Patienten gab. Bei der Behandlung von seitlichen Kanthalfalten konnte eine Verbesserung bei 63,8% der mit BOCOUTURE behandelten Patienten gegenüber 2% bei den mit Placebo behandelten Patienten nachgewiesen werden. 71,4% der mit BOCOUTURE behandelten Patienten zeigte eine Verbesserung der horizontalen Stirnfalten, während nur ein Patient unter Placebo eine Verbesserung zeigte (2%). Für die Kombination aller drei Areale wurde eine Verbesserung bei der Mehrheit der mit BOCOUTURE behandelten Patienten gezeigt (54,3%), während kein Patient in der Placebogruppe eine Verbesserung aufwies (0%).
Die Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Wiederholungsbehandlungen mit 54 bis 64 Einheiten BOCOUTURE wurden in einer prospektiven, nicht-kontrollierten Phase III Studie über einen Behandlungszeitraum von mehr als einem Jahr mit 4 aufeinanderfolgenden Injektionszyklen bei insgesamt 125 Patienten mit moderaten bis starken Falten der oberen Gesichtshälfte gezeigt.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BOCOUTURE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung muskelinduzierter Falten gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 (Pikogramm pro Injektion) appliziert wird und schnell und irreversibel an die cholinergen Nervenendigungen bindet.

Natives Botulinumtoxin Typ A stellt einen hochmolekularen Komplex dar, der zusätzlich zu dem Neurotoxin (150 kD) auch andere nicht-toxische Proteine wie Hämagglutinine und Non-Hämagglutinine enthält. Im Gegensatz zu herkömmlichen Arzneimitteln, die den Botulinumtoxin Typ A-Komplex enthalten, enthält BOCOUTURE das reine (150 kD) Neurotoxin, denn es ist frei von Komplexproteinen und verfügt daher über einen niedrigen Fremdproteingehalt. Die Menge an applizierten Fremdproteinen wird als einer der Faktoren für sekundäres Therapieversagen erachtet.

Für Botulinum Neurotoxin Typ A wurde 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 bei therapeutisch relevanten Dosen 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 anschließend 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur kardiovaskulären und intestinalen Sicherheit lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Befunde in tierexperimentellen Studien zur systemischen Toxizität von BOCOUTURE nach wiederholter Gabe waren überwiegend eine Folge der pharmakodynamischen Wirkung, d. h. Erschlaffung, Lähmung und Atrophie des injizierten Muskels.

Es wurden keine Hinweise auf lokale Unverträglichkeit beobachtet. Reproduktionstoxikologische Studien mit BOCOUTURE zeigten weder eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität bei Kaninchen noch eine direkte Beeinflussung der embryofötalen oder der prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten und/oder Kaninchen.

Allerdings führte die Gabe von BOCOUTURE in unterschiedlichen Intervallen (täglich oder weniger häufig) in Embryotoxizitätsstudien in Dosen, welche eine maternale Körpergewichtsreduktion verursachten, zu einer erhöhten Abortrate bei Kaninchen und zu einem geringfügig verringertem fötalen Körpergewicht bei Ratten. Von einer kontinuierlichen systemischen Exposition der Muttertiere als Voraussetzung für die Induktion teratogener Effekte während der (unbekannten) sensiblen Phase der Organogenese kann in diesen Studien allerdings nur bedingt ausgegangen werden. Für hohe klinische Dosen waren die Sicherheitsabstände aus präklinischen Untersuchungen niedrig.

Mit BOCOUTURE wurden keine Studien zur Untersuchung des genotoxischen oder kanzerogenen Potentials durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Albumin vom Menschen
Sucrose

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Rekonstituierte Injektionslösung
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Bromobutyl-Gummi) und Bördelkappe (Aluminium).

Packungen 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

Rekonstitution
BOCOUTURE wird vor dem Gebrauch mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%iger) Injektionslösung rekonstituiert. Die Rekonstitution und die Verdünnung müssen unter Einhaltung der Richtlinien der 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. Es wird empfohlen, eine 20-27 G Kurzschliffkanüle für die Rekonstitution zu verwenden. Nach dem vertikalen Einstechen der Nadel durch den Stopfen wird das Lösungsmittel vorsichtig in die Durchstechflasche injiziert, um Schaumbildung zu vermeiden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn in der Flasche kein Unterdruck vorhanden ist, der das Lösungsmittel aus der Spritze ansaugt. Die Spritze von der Durchstechflasche entfernen und BOCOUTURE vorsichtig durch Schwenken und Drehen/Umdrehen der Flasche mit dem Lösungsmittel mischen – nicht zu stark schütteln. Falls erforderlich, sollte die zur Rekonstitution verwendete Kanüle in der Durchstechflasche verbleiben und die erforderliche Menge an Lösung sollte mit einer neuen sterilen, für die Injektion geeigneten Spritze aufgezogen werden.

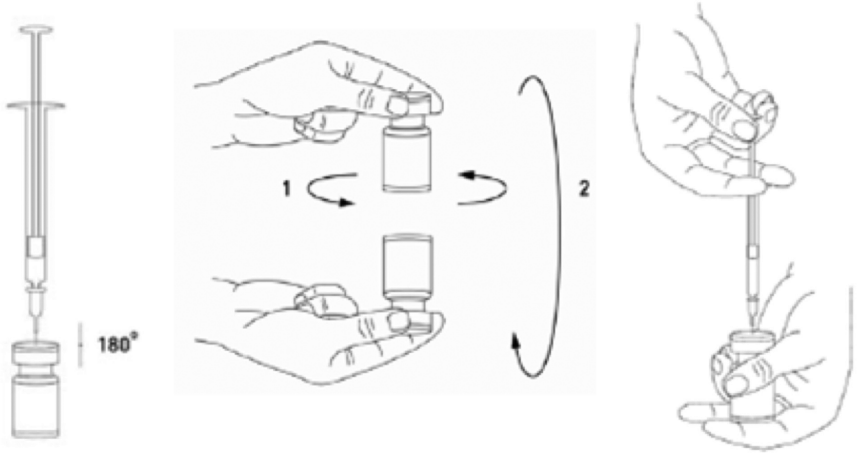
Siehe Abbildung

Die rekonstituierte BOCOUTURE-Lösung ist klar und farblos.

BOCOUTURE darf nicht verwendet werden, wenn die rekonstituierte Lösung eine Trübung zeigt oder Ausflockungen oder Partikel enthält.

Die Tabelle auf Seite 6 gibt mögliche Verdünnungen für BOCOUTURE 50 Einheiten und 100 Einheiten an.

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



Erhaltene Dosis (in Einheiten pro 0,1 ml)	**Zugegebene Menge Lösungsmittel** (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung)	
	Durchstechflasche mit 50 Einheiten	**Durchstechflasche mit 100 Einheiten**
5 Einheiten	1 ml	2 ml
4 Einheiten	1,25 ml	2,5 ml

Vorgehensweise zur sicheren Entsorgung der Durchstechflaschen, Spritzen und verwendeten Materialien

Unbenutzte Durchstechflaschen, Restlösung in Durchstechflaschen und/oder Spritzen sollten autoklaviert werden. Alternativ kann restliches BOCOUTURE durch Zusatz einer der folgenden Lösungen inaktiviert werden: Ethanol 70%, Isopropanol 50%, Natriumdodecylsulfat 0,1% (anionisches Detergens), verdünnte Natriumhydroxid-Lösung (0,1 N NaOH) oder verdünnte Natriumhypochlorit-Lösung (mindestens 0,1%ige NaOCl).

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

Empfehlungen bei Unfällen während des Umgangs mit Botulinumtoxin Typ A

- Jegliches verschüttete Arzneimittel muss aufgewischt werden: entweder – im Fall des Pulvers – mit einem saugfähigen Material, das mit einer der oben genannten Lösungen 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 der oben genannten Lösungen 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, das betroffene Areal 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

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

BOCOUTURE 50 Einheiten: 63661.00.00
BOCOUTURE 100 Einheiten: 94651.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
BOCOUTURE 50 Einheiten:
9. Januar 2006
BOCOUTURE 100 Einheiten:
17. Oktober 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
BOCOUTURE 50 Einheiten:
30. September 2021
BOCOUTURE 100 Einheiten:
30. September 2021

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt