

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BOCOUTURE 50 unități pulbere pentru soluție injectabilă
BOCOUTURE 100 unități pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

BOCOUTURE 50 unități

Un flacon conține 50 de unități de neurotoxină botulinică tip A (150 kD), fără complex de proteine*

BOCOUTURE 100 unități

Un flacon conține 100 de unități* de neurotoxină botulinică tip A (150 kD), fără complex de proteine*

* *Neurotoxină botulinică tip A, purificată din culturi de Clostridium botulinum (tulpină Hall)*

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă

Pulbere de culoare albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BOCOUTURE este indicat pentru îmbunătățirea temporară a aspectului liniilor faciale superioare la adulții sub 65 de ani, când gravitatea acestor linii are un impact psihologic important pentru pacient:

- linii verticale moderate până la severe dintre sprâncene văzute la o încruntare maximă (Linii glabelare de încruntare) și / sau
- linii periorbitale laterale moderate până la severe văzute când zâmbetul e maxim (liniile „laba gâștei”) și / sau
- liniile orizontale moderate până la severe de la nivelul frunții văzute la o contractură maximă

4.2 Doze și mod de administrare

Din cauza diferențelor dintre unități în evaluarea potenței, dozele de BOCOUTURE exprimate în unități nu sunt interschimbabile cu cele pentru alte medicamente ce conțin toxină botulinică de tip A.

Pentru informații detaliate privind studiile clinice cu BOCOUTURE, în comparație cu complexul convențional de toxină botulinică tip A (900 kD), vezi pct. 5.1.

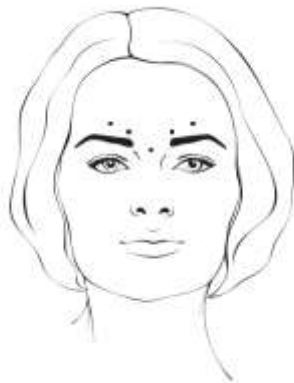
Generalități

BOCOUTURE poate fi administrat doar de către medici cu specializări adecvate și experiență necesară în ceea ce privește utilizarea toxinei botulinice de tip A.

Doze

Linii verticale dintre sprâncene văzute la o încruntare maximă (Linii glabelare de încruntare)

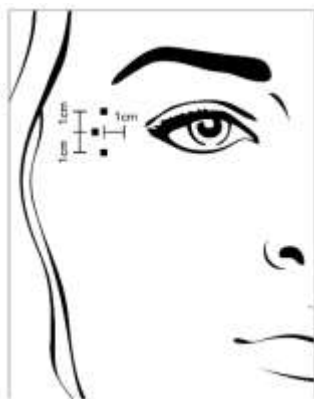
După reconstituirea BOCOUTURE, o doză de 4 unități este injectată în fiecare din cele 5 locuri de injecție: două injecții în fiecare mușchi corugator și o injecție în mușchiul procerus, care corespunde unei doze standard de 20 de unități. Doza poate fi crescută de medic până la 30 de unități, dacă este necesar în funcție de nevoile individuale ale pacienților, cu un interval de cel puțin “3 luni” între tratamente.



O îmbunătățire a liniilor verticale dintre sprâncene văzute la o încruntare maximă (Linii glabelare de încruntare) are loc, în general, în termen de 2 până la 3 zile, efectul maxim fiind observat în ziua 30. Efectul durează până la 4 luni după injecție.

Linii periorbitale laterale văzute când zâmbetul e maxim (Liniiile „laba gâștei”)

După reconstituirea BOCOUTURE, 4 unități sunt injectate bilateral în fiecare dintre cele 3 locuri de injecție. O injecție este plasată la aproximativ 1 cm lateral de marginea orbitală osoasă. Celelalte două injecții trebuie plasate fiecare cu aproximativ 1 cm deasupra și sub zona primei injecții.

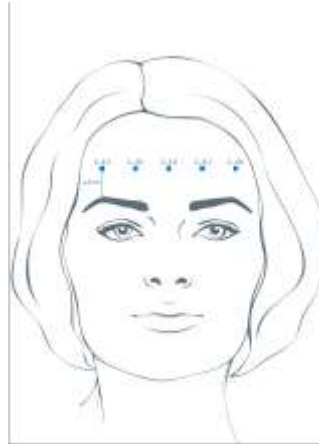


Doza standard recomandată per tratament este de 12 unități pe fiecare parte (doza globală totală: 24 de unități).

O îmbunătățire a liniilor periorbitale laterale văzute când zâmbetul e maxim (liniile „laba gâștei”) are loc în principal în primele 6 zile, cu observarea efectului maxim în ziua 30. Efectul durează până la 4 luni după injecție.

Liniiile orizontale ale frunții văzute la o contractură maximă

Intervalul de doză total recomandat este de 10 până la 20 de unități în funcție de nevoile individuale ale pacienților, cu un interval de cel puțin „3 luni” între tratamente. După reconstituirea BOCOUTURE, o doză totală de 10 până la 20 de unități este injectată în mușchiul *frontalis* în cinci locuri de injecție aliniate orizontal la cel puțin 2 cm deasupra marginii orbitale. Pe fiecare punct de injecție se administrează, 2 unități, 3 unități sau respectiv 4 unități.



O îmbunătățire a liniilor orizontale ale frunții văzute la o contractură maximă are loc de obicei în termen de 7 zile, cu efectul maxim observat în ziua 30. Efectul durează până la 4 luni după injecție.

Pentru toate indicațiile

Dacă nu apare niciun efect al tratamentului în termen de o lună de la injecția inițială, trebuie luate următoarele măsuri:

- Analiza motivelor pentru care nu există răspuns, de exemplu: doză prea mică, tehnică de injecție defectuoasă, posibilă dezvoltare de anticorpi neutralizanți de neurotoxine
- Ajustarea dozei în ceea ce privește analiza celui mai recent eșec terapeutic
- Revizuirea tratamentului cu neurotoxina botulinică tip A ca terapie adecvată
- Dacă nu au apărut reacții adverse în timpul tratamentului inițial, se poate efectua o administrare suplimentară a tratamentului, în conformitate cu intervalul minim de 3 luni între tratamentul inițial și cel repetat.

Grupe speciale de pacienți

Există date clinice limitate din studiile de faza 3 ale BOCOUTURE la pacienții cu vârsta peste 65 de ani. Până când nu sunt disponibile alte date la această grupă de vârstă, BOCOUTURE nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea BOCOUTURE pentru tratamentul liniilor verticale dintre sprâncene văzute la o încruntare maximă, linii periorbitale laterale văzute când zâmbetul e maxim și linii orizontale ale frunții văzute la o contractură maximă nu au fost studiate la copii și adolescenți mai mici de 18 ani. Astfel, BOCOUTURE nu este recomandat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Toate indicațiile

BOCOUTURE reconstituit este destinat administrării injectabile intramusculare.

După reconstituire BOCOUTURE trebuie utilizat imediat pentru o singură ședință de injecție și doar pentru un singur pacient.

BOCOUTURE reconstituit este injectat utilizându-se un ac steril subțire (de exemplu, ac cu calibru 30-33/ 0,20-0,30 mm diametru / 13 mm lungime). Se recomandă un volum injectabil de aproximativ 0,04-0,1 ml per punct de injecție.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare și pentru instrucțiuni privind eliminarea flacoanelor, vezi pct. 6.6.

Intervalele dintre tratamente nu trebuie să fie mai scurte de 3 luni. Dacă tratamentul nu reușește sau efectul scade chiar după injecții repetate, trebuie folosite metode alternative de tratament.

Linii verticale dintre sprâncene văzute la o încruntare maximă (Linii glabelare de încruntare)

Înainte și în timpul injecției, degetul mare sau arătătorul trebuie utilizat pentru a aplica presiune fermă sub marginea orbitei pentru a preveni difuzarea soluției în această regiune. În timpul injecției trebuie menținută o aliniere superioară și medială a acului. Pentru a reduce riscul de blefaroptoză, trebuie evitate injecțiile în apropierea mușchiului ridicător palpebral superior (*levator palpebrae superioris*) și în porțiunea craniană a mușchiului orbicular (*orbicularis oculi*). Injecțiile în mușchiul corugator trebuie făcute în porțiunea medială a mușchiului, iar în porțiunea centrală a "burții" musculare la cel puțin 1 cm deasupra marginii osoase a orbitei.

Linii periorbitale laterale văzute când zâmbetul este maxim (Linii "laba gâștei")

Injecția trebuie făcută intramuscular în mușchiul orbicular (*orbicularis oculi*), direct sub derm, pentru a evita difuzarea BOCOUTURE. Trebuie evitate injecțiile prea apropiate de mușchiul zigomatic mare pentru a preveni ptoza buzei.

Linii orizontale ale frunții văzute la o contractură maximă

Paralizarea fibrelor musculare inferioare prin injectarea de BOCOUTURE lângă marginea orbitei trebuie evitată pentru a reduce riscul de ptoză a frunții.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tulburări generalizate la nivelul activității musculare (de exemplu, miastenia gravis, sindrom Lambert-Eaton).
- Infecții sau inflamații la locul de injectare propus.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Înainte de administrarea BOCOUTURE, medicul trebuie să se familiarizeze cu anatomia pacientului și cu orice deviație anatomică determinată de procedurile chirurgicale anterioare.

Trebuie avut grijă ca BOCOUTURE să nu fie injectat într-un vas de sânge.

Trebuie avut în vedere faptul că liniile orizontale ale frunții pot fi nu numai dinamice, dar pot rezulta și din pierderea elasticității dermice (de exemplu, asociate cu îmbătrânirea sau deteriorarea fotogenității). În acest caz, este posibil ca pacienții să nu răspundă la produsele ce conțin toxină botulinică.

BOCOUTURE trebuie utilizat cu prudență:

- dacă există tulburări de sângerare de orice tip
- la pacienți care urmează tratament anticoagulant sau cu alte substanțe care pot avea efect anticoagulant.

Răspândirea efectului toxinei botulinice la nivel local și la distanță

Pot să apară reacții adverse ca urmare a administrării inadecvate a injecțiilor cu neurotoxină botulinică de tip A, care pot paraliza temporar grupele musculare apropiate.

Au fost raportate reacții adverse care pot fi asociate cu răspândirea toxinei Botulinice de tip A la distanță de locul administrării injecției (vezi pct. 4.8).

Pacienții tratați cu doze terapeutice se pot confrunta cu slăbiciune musculară excesivă.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc trebuie avertizați să ceară ajutor medical de urgență dacă apar tulburări de deglutiție, de vorbire sau respiratorii.

Tulburări neuromusculare preexistente

Injecția de BOCOUTURE nu este recomandată pacienților cu antecedente de aspirație sau disfagie.

BOCOUTURE trebuie utilizat cu precauție:

- la pacienții cu scleroză laterală amiotrofică
- la pacienții cu alte boli care determină disfuncție neuromusculară periferică
- în mușchii țintă care prezintă slăbiciune sau atrofie pronunțată.

Reacții de hipersensibilitate

La administrarea medicamentelor care conțin neurotoxină botulinică de tip A au fost raportate reacții de hipersensibilitate. Dacă apar reacții grave (de exemplu, reacții anafilactice) și/sau reacții spontane de hipersensibilitate, trebuie instituit tratament medical adecvat.

Formare de anticorpi

Administrarea prea frecventă de doze de toxină botulinică poate crește riscul formării de anticorpi, fapt care poate determina eșecul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Formarea potențială de anticorpi poate fi redusă prin injectarea celei mai mici doze eficiente, la intervalele de timp cele mai mari, conform indicațiilor terapeutice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Teoretic, efectul neurotoxinei botulinice poate fi potențat prin administrarea de antibiotice aminoglicozidice sau alte medicamente care interferă cu transmisia neuromusculară, de exemplu, miorelaxante de tipul tubocurarinei.

Prin urmare, utilizarea concomitentă de BOCOUTURE și aminoglicozide sau spectinomycină necesită atenție specială. Miorelaxantele periferice trebuie utilizate cu prudență, reducând, dacă este necesar, doza inițială de relaxant sau utilizând o substanță cu durată de acțiune intermediară, cum este vecuronium sau atracurium, în locul substanțelor cu efecte de durată mai lungă.

4-aminochinolinelor pot reduce efectul BOCOUTURE.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea neurotoxinei Botulinice de tip A la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Prin urmare, BOCOUTURE nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar și dacă posibilele beneficii justifică riscul.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă neurotoxina botulinică de tip A este excretată în laptele matern. Prin urmare, BOCOUTURE nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind utilizarea neurotoxinei botulinice de tip A. La iepuri, nu s-au detectat efecte adverse asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

BOCOUTURE are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați că în cazul în care apar astenie, slăbiciune musculară, amețeli, tulburări de vedere sau ptoză palpebrală, trebuie să evite conducerea de vehicule sau angajarea în alte activități potențial riscante.

4.8 Reacții adverse

De regulă, reacțiile adverse se observă în prima săptămână după administrarea tratamentului și sunt temporare. Reacțiile adverse pot fi legate de substanța activă, procedura de injectare sau de ambele.

Reacții adverse independente de indicația terapeutică

Reacții adverse determinate de modul de administrare

Durerea localizată, inflamația, parestezia, hipoestezia, sensibilitatea, tumefacția, edemul, eritemul, mâncărimea, infecția localizată, hematumul, sângerarea și/sau echimozele pot fi asociate cu modul de administrare injectabil.

Durerea și/sau anxietatea asociate cu acul pot determina reacții vaso-vagale, incluzând hipotensiune arterială simptomatică tranzitorie, greață, tinitus și sincopă.

Reacții adverse ale clasei terapeutice din care face parte toxina botulinică de tip A

Durerea musculară localizată este unul dintre efectele farmacologice preconizate ale toxinei botulinice de tip A.

Blefaroptoza, care poate fi cauzată de tehnica injectării, este asociată cu efectul farmacologic al BOCOUTURE.

Răspândirea toxinei

Atunci când se tratează alte indicații cu toxina botulinică, reacțiile adverse legate de răspândirea toxinei la distanță de locul de administrare au fost raportate foarte rar și pot produce simptome compatibile cu efectele toxinei Botulinice de tip A (slăbiciune musculară excesivă, disfagie și pneumonie de aspirație cu efect letal, în unele cazuri) (vezi pct. 4.4). Reacțiile adverse, cum ar fi acestea, nu pot fi excluse complet odată cu utilizarea BOCOUTURE.

Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate grave și/sau imediate inclusiv anafilaxie, boala serului, urticarie, edeme ale țesuturilor moi și dispnee au fost raportate rar. Unele dintre aceste reacții au fost raportate ca urmare a utilizării convenționale a complexului de toxină botulinică de tip A, în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente cunoscute că determină reacții adverse similare.

Reacții adverse raportate din experiența clinică

Au fost raportate următoarele reacții adverse pentru BOCOUTURE. Categoriile de frecvență se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Linii verticale dintre sprâncene văzute la o încruntare maximă (Linii glabelare de încruntare)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții Adverse	Frecvența
Infecții și infestări	Bronșita, nazofaringita, afecțiune gripală	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Insomnia	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
Tulburări oculare	Edemul pleoapelor, ptoza pleoapelor, vedere încețoșată	Mai puțin frecvente

Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat	Prurit, nodul la nivelul pielii, ptoza frunții	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și de țesut conjunctiv	Semnul Mephisto (ridicarea laterală a sprâncenelor)	Frecvente
	Zvâcnire musculară, spasm muscular, asimetria facială (asimetria frunții)	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare	Hematom la locul de injectare, durere la locul de injectare, sensibilitate, oboseală, disconfort (senzație de pleoape / sprâncene grele)	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente

Linii periorbitale laterale văzute când zâmbetul e maxim (Liniiile “laba gâștei”)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții Adverse	Frecvența
Tulburări ale ochilor	Edemul pleoapelor, Ochi uscat	Frecvente
Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare	Hematom la locul injectării	Frecvente

Linii faciale superioare

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții Adverse	Frecvența
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Hipoestezie	Frecvente
Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare	Hematom la locul injectării, durere la locul injectării, eritem la locul injectării, disconfort (senzație grea a zonei frontale)	Frecvente
Tulburări ale ochilor	Ptoza pleoapelor, Ochi uscat	Frecvente
Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat	Ptoza frunții	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și de țesut conjunctiv	Asimetria facială, Semnul Mephisto (ridicarea laterală a sprâncenelor)	Frecvente
Tulburări gastrointestinale	Greață	Frecvente

Experiența ulterioară punerii pe piață

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu frecvență necunoscută în timpul utilizării BOCOUTURE ulterior punerii pe piață, independent de indicație:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții Adverse
Tulburări ale sistemului imun	Reacții de hipersensibilitate, cum sunt umflarea, edemul (și la distanță de locul injectării), eritem, prurit, erupție cutanată tranzitorie (localizată și generalizată) și respirație îngreunată, dificilă
Tulburări musculo-scheletice și de țesut conjunctiv	Atrofie musculară
Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare	Simptome asemănătoare gripei

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome de supradozaj

Dozele mari de neurotoxină botulinică de tip A pot determina o paralizie neuromusculară pronunțată la distanță de locul de injectare, cu simptome diferite. Simptomele pot include slăbiciune generalizată, ptoză, diplopie, dificultăți la respirație, tulburări de vorbire, paralizie a mușchilor respiratori sau dificultăți la deglutiție, care pot determina apariția pneumoniei de aspirație.

Măsuri în caz de supradozaj

În eventualitatea unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat din punct de vedere medical pentru apariția simptomelor de slăbiciune musculară exagerată sau paralizie musculară. Poate fi necesară aplicarea tratamentului simptomatic. Dacă intervine paralizia mușchilor respiratori, poate fi necesar suport respirator.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte miorelaxante, agenți cu acțiune periferică, codul ATC: M03AX01

Neurotoxina botulinică de tip A blochează transmisia colinergică la nivelul sinapsei neuromusculare, inhibând eliberarea de acetilcolină. Terminațiile nervoase ale sinapsei neuromusculare nu mai răspund la impulsurile nervoase, iar secreția neurotransmițătorului la nivelul plăcii motorii este împiedicată (denervare chimică). Recuperarea transmisiei impulsului se restabilește prin formarea unor noi terminații nervoase și reconectarea cu placa motorie.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune prin care neurotoxina botulinică de tip A își exercită efectele asupra terminațiilor nervoase colinergice poate fi descris printr-un proces secvențial în patru etape, care sunt:

- Legare: lanțul greu al neurotoxinei botulinice de tip A se leagă cu o selectivitate și afinitate extrem de mari de receptorii prezenți numai la nivelul terminațiilor colinergice.
- Internalizare: constricția membranei terminației nervoase și absorbția toxinei în terminația nervoasă (endocitoză).
- Translocație: segmentul amino-terminal al lanțului greu al neurotoxinei formează un por în membrana veziculară, legătura disulfurică se rupe, iar lanțul ușor al neurotoxinei trece prin por în citosol.
- Efect: după eliberarea lanțului ușor, acesta segmentează foarte specific proteina țintă (SNAP 25), care este esențială pentru eliberarea de acetilcolină.

Recuperarea completă a funcției plăcii motorii/transmiterii impulsurilor după administrarea injecției intramuscular are loc în mod normal în interval de 3-4 luni, pe măsură ce terminațiile nervoase încep să crească și se reconectează la placa motorie.

Rezultatele studiilor clinice

Linii verticale dintre sprâncene văzute la o încruntare maximă (Linii glabelare de încruntare)

Un total de 994 de subiecți cu linii de încruntare glabelară moderată până la severă, la o încruntare maximă, au participat la studii cu BOCOUTURE în indicația liniilor de încruntare glabelare. Dintre aceștia, 169 de subiecți (≥ 18 ani) au fost tratați cu BOCOUTURE în perioada principală a studiului pivotal controlat cu placebo în faza III dublu-orb și 236 de subiecți au fost tratați în faza de studiu deschis extins - Open-Label -Extension (OLEX) din studiul respectiv. Succesul tratamentului a fost definit ca o evaluare „deloc” sau „ușoară” pe o scară a ridurilor faciale de 4 puncte evaluată de investigator în săptămâna 4 la o încruntare maximă. Studiul a demonstrat o eficacitate semnificativă din punct de vedere statistic și clinic relevantă a 20 de unități BOCOUTURE în comparație cu placebo. Rata generală de succes a fost de 51,5% în grupul BOCOUTURE față de 0% în grupul placebo. Nu a fost observată o agravare la niciun pacient tratat cu BOCOUTURE în studiul pivotal. Acest lucru a fost validat de numărul mai mare de respondenți în ziua 30, conform Scalei de riduri faciale, la o încruntare maximă atât de investigator, cât și de evaluarea pacientului, care arată o proporție semnificativ mai mare de respondenți în rândul pacienților la care se administrează 20 de unități BOCOUTURE în comparație cu placebo.

Analiza subgrupurilor a arătat că eficacitatea la pacienții cu vârsta peste 50 de ani este mai mică în comparație cu pacienții mai tineri. Dintre aceștia, 113 subiecți aveau vârsta de 50 de ani sau mai tineri și 56 de subiecți aveau vârsta de peste 50 de ani. Eficiența la bărbați este mai mică în comparație cu femeile. Dintre aceștia, 33 de subiecți erau bărbați și 136 de subiecți erau de sex feminin.

Echivalența terapeutică a BOCOUTURE în comparație cu un produs comparativ Vistabel / Botox care conține toxina botulinică complexul de tip A (onabotulinumtoxinA, 900 kD) a fost arătată în două studii comparative, prospective, multicentrice, randomizate, dublu-orb (n = 631) folosind doze unice (20 și respectiv 24 de unități). Rezultatele studiului au demonstrat că BOCOUTURE și produsul comparator au un profil similar de eficacitate și siguranță la pacienții cu linii de încruntare glabelară moderată până la severă atunci când sunt utilizate cu un raport de conversie de dozare de 1: 1 (vezi pct. 4.2).

Siguranța pe termen lung în cursul tratamentului în doză repetată (20 de unități) al liniilor de încruntare glabelare a fost demonstrată într-un studiu de faza III, pe o perioadă de tratament de până la doi ani, cu până la 8 cicluri consecutive de injecție (MRZ 60201-0609, n = 796) [Rzany și colab., 2013]

Linii periorbitale laterale văzute când zâmbetul e maxim (Linii “laba găștei”)

Într-un studiu de faza III, 111 subiecți cu linii periorbitale laterale moderate până la severe (liniile “laba găștei”) cu un zâmbet maxim au fost tratate în timpul unui ciclu cu 12 unități BOCOUTURE sau placebo pe fiecare parte (zona ochiului drept / stâng) cu o schemă comparativă de injecție în 3 puncte și în 4 puncte. Succesul tratamentului a fost definit ca o îmbunătățire de cel puțin 1 punct pe o scară de 4 puncte efectuată de un evaluator independent în săptămâna 4, folosind fotografiile digitale standardizate realizate cu un zâmbet maxim pentru oricare dintre ochi în comparație cu valoarea de bază. Atât schemele de injecție în 3 puncte, cât și cele în 4 puncte au arătat o superioritate față de placebo. Pentru schema de injecție în 3 puncte, rata de succes a fost de 69,9% în grupul BOCOUTURE față de 21,4% în grupul placebo, iar pentru schema de injecție în 4 puncte, a fost de 68,7%, respectiv 14,3%. Nu a fost observată o agravare la niciun pacient tratat cu BOCOUTURE. Acest lucru a fost validat de numărul mai mare de respondenți în ziua 30, conform unei scale de 4 puncte când zâmbetul e maxim atât de către investigator, cât și de evaluarea pacientului care arată o proporție semnificativ mai mare de respondenți în rândul pacienților care primesc 12 unități de BOCOUTURE pe zona ochilor în comparație cu placebo.

Linii faciale superioare

Eficacitatea și siguranța a 54 de unități până la 64 de unități de BOCOUTURE în tratamentul combinat al liniilor faciale superioare (linii de încruntare glabelare, linii periorbitale laterale și liniile frunții orizontale) au fost investigate într-un studiu de fază III controlat cu placebo, ce a inclus 156 de subiecți.

Răspunsurile au fost definite ca pacienți cu un scor de „niciunul” sau „ușor” la o contracție maximă, așa cum a fost evaluat de investigator conform scării de estetică Merz din 5 puncte. Analiza a demonstrat diferențe semnificative de tratament statistic și rate ridicate de răspuns la BOCOUTURE în tratamentul liniilor încruntate glabelare, al liniilor periorbital laterale și al liniilor frunții orizontale, precum și pentru toate zonele combinate.

Un număr total de 82,9% dintre subiecții tratați cu BOCOUTURE au prezentat răspuns pentru liniile de încruntare glabelare, în timp ce niciunul dintre subiecții placebo nu a răspuns. Pentru liniile periorbitale laterale, răspunsul a fost observat pentru un total de 63,8% dintre subiecții tratați cu BOCOUTURE, comparativ cu 2,0% la subiecții placebo. Un total de 71,4% din subiecții tratați cu BOCOUTURE au arătat un răspuns pentru liniile frunții orizontale, în timp ce doar un subiect placebo (2,0%) a avut un răspuns. Pentru toate cele trei domenii combinate, răspunsul a fost raportat pentru majoritatea subiecților din grupul BOCOUTURE (54,3%) și pentru niciunul dintre subiecții din grupul placebo (0,0%).

Siguranța și tolerabilitatea pe termen lung a administrării a 54 până la 64 de unități de BOCOUTURE au fost demonstrate într-un studiu de faza III, cu doze repetate, deschise, pe o perioadă de tratament de mai mult de un an, cu 4 cicluri consecutive de injecție pentru un total de 125 de subiecți cu linii faciale superioare moderate până la severe.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu BOCOUTURE la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul ridurilor induse de mușchi (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici generale ale substanței active

Nu au putut fi realizate studii clasice de cinetică și distribuție cu neurotoxină botulinică de tip A, deoarece substanța activă se administrează în cantități foarte mici (picograme per injecție) și se leagă rapid și ireversibil de terminațiile nervoase colinergice.

Toxina botulinică nativă de tip A este un complex cu masă moleculară mare care, în plus față de neurotoxină (150 kD), conține alte proteine non-toxice, cum sunt hemaglutininele și non-hemaglutininele. Spre deosebire de preparatele convenționale care conțin complexul de toxină botulinică de tip A, BOCOUTURE conține neurotoxină pură (150 kD), deoarece nu conține complexe de proteine și, astfel, are un conținut mic de proteine heterologe. Conținutul administrat de proteine heterologe este considerat drept unul dintre factorii de eșec ai terapiei secundare.

S-a demonstrat că neurotoxina botulinică de tip A este supusă unui proces de transport axonal retrograd, după injectarea intramusculară. Cu toate acestea, nu s-a constatat un pasaj trans-sinaptic retrograd al neurotoxinei botulinice de tip A active la nivelul sistemului nervos central la administrarea de doze semnificative din punct de vedere terapeutic.

Neurotoxina botulinică de tip A legată de receptor este supusă endocitozei la nivelul terminației nervoase, înainte de a-și atinge ținta (SNAP 25) și, în cele din urmă, este degradată intracelular. Moleculele de neurotoxină botulinică de tip A care circulă liber și care nu s-au legat de receptorii terminațiilor nervoase colinergice presinaptice sunt supuse fagocitozei sau pinocitozei și degradate la fel ca orice altă proteină care circulă liber.

Distribuția substanței active la pacienți

Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică cu BOCOUTURE la om, din motivele sus-menționate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței cardiovasculare și intestinale.

Constatările din studiile de toxicitate cu doze repetate privind toxicitatea sistemică a BOCOUTURE după injecția intramusculară la animale au fost legate în principal de acțiunea sa farmacodinamică, de exemplu atonia, pareza și atrofia mușchiului în care s-a administrat injecția.

Nu au fost observate semne de intoleranță locală. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu BOCOUTURE nu au arătat nici prezența unor reacții adverse asupra fertilității masculine sau feminine la iepure și nici efecte directe asupra dezvoltării embrio-fetale sau pre- și postnatale la șobolan și/sau iepure. Cu toate acestea, administrarea BOCOUTURE în studii de embriotoxicitate, în doze care determină reducerea greutateii corporale la mame, la intervale zilnice, săptămânale sau bisăptămânale a crescut numărul de avorturi la iepure și a determinat scăderea ușoară a masei corporale fetale la șobolan. Nu se poate presupune neapărat că expunerea sistemică continuă a femelelor pe perioada fazei sensibile (necunoscute) a organogenezei este o premiză a inducerii unor efecte teratogene. În consecință, marginile de siguranță referitoare la tratamentul clinic au fost în general scăzute în ceea ce privește dozele clinice.

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate sau carcinogenitate cu BOCOUTURE.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Albumină serică umană
Sucroză (zahăr)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Soluția reconstituită:

Stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 ore, la temperaturi între 2 °C și 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C - 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice, controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon (sticlă de tip I) prevăzut cu dop (din cauciuc bromobutlic) și sigiliu de siguranță (din aluminiu).

Mărimi de ambalaj de 1, 2, 3 sau 6 flacoane.

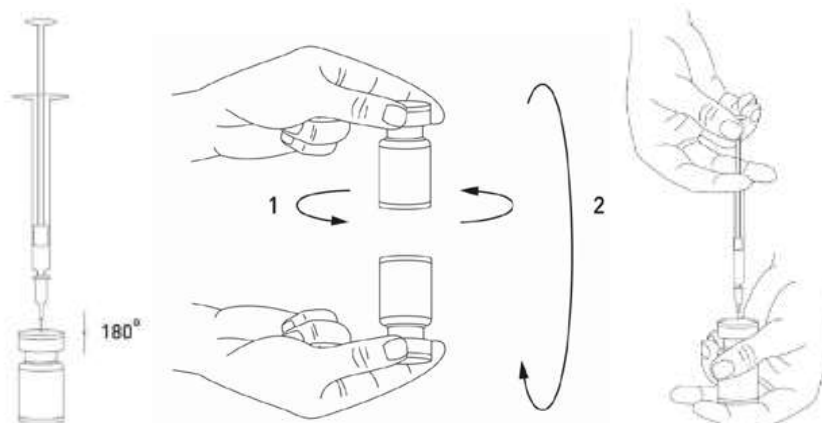
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituire

BOCOUTURE se reconstituie înainte de utilizare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în conformitate cu ghidurile privind bunele practici clinice, mai ales în ceea ce privește asepsia.

Reprezintă o bună practică reconstituirea conținutului flaconului și pregătirea seringii pe prosoape din hârtie căptușite cu plastic, astfel încât să fie reținute orice scurgeri. Se extrage într-o seringă o cantitate adecvată de soluție de clorură de sodiu. Pentru reconstituire se recomandă folosirea unui ac scurt 20-27 G. După inserția verticală a acului prin dopul de cauciuc, solventul se injectează ușor în flacon, având grijă să nu se formeze spumă. Flaconul trebuie aruncat, dacă vidul nu extrage solvenții în interiorul flaconului. Se detașează seringă de flacon și se amestecă pulberea BOCOUTURE cu solvenții prin răsucirea ușoară și inversarea/lovirea ușoară a flaconului – nu prin agitare viguroasă. Dacă este nevoie, acul folosit pentru reconstituire poate să rămână în flacon iar volumul de soluție necesar trebuie aspirat într-o seringă sterilă nouă, potrivită pentru administrarea injecției.



Soluția de BOCOUTURE reconstituită este limpede, incoloră.

BOCOUTURE nu trebuie utilizat dacă soluția reconstituită este tulbură sau conține particule sau un precipitat floconos.

Diluțiile posibile pentru BOCOUTURE 50 și 100 unități sunt indicate în următorul tabel:

Doza rezultată (în unități pe 0,1 ml)	Solventul adăugat (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%))	
	Flacon a 50 unități	Flacon a 100 unități
5 unități	1 ml	2 ml
4 unități	1,25 ml	2,5 ml

Orice soluție injectabilă care a fost păstrată mai mult de 24 ore, precum și orice soluție injectabilă neutilizată trebuie eliminate.

Procedură de urmat pentru eliminarea în siguranță a flacoanelor, seringilor și materialelor utilizate

Orice flacon neutilizat sau soluție rămasă în flacon și/sau seringi trebuie autoclavate. Alternativ, resturile de BOCOUTURE pot fi inactivate prin adăugarea uneia din următoarele soluții: etanol 70%, izopropanol

50%, SDS (detergent anionic) 0,1%, soluție diluată de hidroxid de sodiu (0,1 N NaOH) sau soluție diluată de hipoclorit de sodiu (cel puțin 0,1% NaOCl).

După inactivare, flacoanele, seringile și materialele utilizate nu trebuie golite, ci trebuie aruncate în containerele corespunzătoare și eliminate în conformitate cu cerințele locale.

Recomandări în cazul producerii unui incident în timpul manipulării toxinei Botulinice de tip A

- Orice scurgeri de medicament trebuie curățate: fie utilizând material absorbant impregnat cu oricare din soluțiile descrise mai sus în cazul pulberii, fie cu material absorbant uscat în cazul medicamentului reconstituit.
- Suprafețele contaminate trebuie curățate utilizând material absorbant impregnat cu oricare din soluțiile de mai sus și apoi uscate.
- Dacă se sparge un flacon, procedați după cum se menționează mai sus, adunând cu grijă bucățile de sticlă spartă și curățând medicamentul vărsat, evitând orice tăieturi ale pielii.
- Dacă medicamentul vine în contact cu pielea, se clătește zona afectată cu apă din abundență.
- Dacă medicamentul ajunge în ochi, clătiți bine cu apă din abundență sau cu o soluție oftalmică.
- Dacă medicamentul vine în contact cu o leziune, o tăietură sau cu o porțiune de tegument cu discontinuitate, clătiți bine cu apă din abundență și luați măsuri medicale adecvate, în funcție de doza injectată.

Aceste instrucțiuni de utilizare, manipulare și eliminare trebuie respectate cu strictețe.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14164/2021/01-07
14165/2021/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023