REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BOCOUTURE 50 unităţi pulbere pentru soluţie injectabilă
BOCOUTURE 100 unităţi pulbere pentru soluţie injectabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

BOCOUTURE 50 unităţi
Un flacon conţine 50 de unităţi de neurotoxină botulinică tip A (150 kD), fără complex de proteine*
BOCOUTURE 100 unităţi
Un flacon conţine 100 de unităţi* 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 excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluţie injectabilă (pulbere pentru injecție)
Pulbere de culoare albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii 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 şi mod de administrare

Din cauza diferenţelor dintre unităţi în evaluarea potenţei, dozele de BOCOUTURE exprimate în unităţi nu sunt interschimbabile cu cele pentru alte medicamente ce conţin toxină botulinică de tip A.

Pentru informaţii detaliate privind studiile clinice cu BOCOUTURE, în comparaţie cu complexul convenţional de toxină botulinică tip A (900 kD), vezi pct. 5.1.

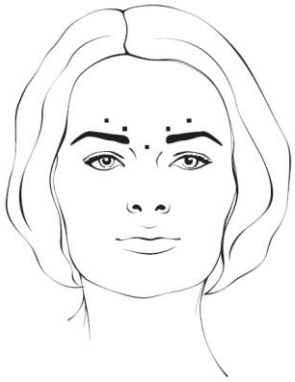
Generalităţi

BOCOUTURE poate fi administrat doar de către medici cu specializări adecvate şi experienţă necesară în ceea ce priveşte utilizarea toxinei botulinice de tip A.

Doze

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

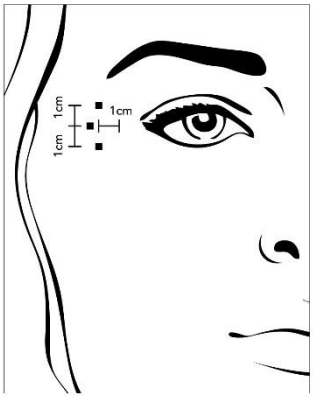
După reconstituirea BOCOUTURE, o doză de 4 unități este injectată în fiecare din cele 5 locuri de injecție: două injecții în fiecare mușchi corugator și o injecție în mușchiul procerus, care corespunde unei doze standard de 20 de unități. Doza poate fi crescută de medic până la 30 de unități, dacă este 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.

Liniile periorbitale laterale văzute când zâmbetul e maxim (Liniile „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.

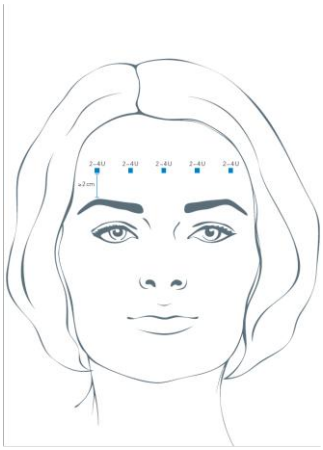


Doza standard recomandată per tratament este de 12 unități pe fiecare parte (doza globală totală: 24 de unități).

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.

Liniile 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 injectare defectuoasă, posibilă dezvoltare de anticorpi neutralizanți de neurotoxine
- Ajustarea dozei în ceea ce privește analiza celui mai recent eșec terapeutic
- Revizuirea tratamentului cu neurotoxină 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 şi adolescenţi
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.

<u>Mod de administrare</u>
Toate indicaţiile
BOCOUTURE reconstituit este destinat administrării injectabile intramusculare.

După reconstituire BOCOUTURE trebuie utilizat imediat pentru o singură şedinţă de injectare şi 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 injectare.

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.

<u>Liniile verticale dintre sprâncene văzute la o încruntare maximă (Linii glabelare de încruntare)</u>

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.

Liniile periorbitale laterale văzute când zâmbetul este maxim (Liniile "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.

Liniile 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 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Tulburări generalizate la nivelul activităţii musculare (de exemplu, miastenia gravis, sindrom Lambert-Eaton).
- Infecţii sau inflamaţii la locul de injectare propus.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Generalităţi

Înainte de administrarea BOCOUTURE, medicul trebuie să se familiarizeze cu anatomia pacientului şi cu orice deviaţie 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 prudenţă:
- dacă există tulburări de sângerare de orice tip
- la pacienţi care urmează tratament anticoagulant sau cu alte substanţe care pot avea efect anticoagulant.

Răspândirea efectului toxinei botulinice la nivel local şi la distanţă
Pot să apară reacţii adverse ca urmare a administrării inadecvate a injecţiilor cu neurotoxină botulinică de tip A, care pot paraliza temporar grupele musculare apropiate.

Au fost raportate reacţii adverse care pot fi asociate cu răspândirea toxinei Botulinice de tip A la distanţă de locul administrării injecţiei (vezi pct. 4.8).
Pacienții tratați cu doze terapeutice se pot confrunta cu slăbiciune musculară excesivă. Au fost raportate cazuri de botulism iatrogen, ca urmare a injectării de medicamente care conțin toxină botulinică.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc trebuie avertizați să ceară ajutor medical de urgență dacă prezintă semne sau simptome compatibile cu efectul răspândirii toxinei botulinice sau dacă apar tulburări de deglutiție, de vorbire sau respiratorii (vezi pct. 4.9).

Tulburări neuromusculare preexistente
Injecția de BOCOUTURE nu este recomandată pacienților cu antecedente de aspirație sau disfagie.
BOCOUTURE trebuie utilizat cu precauție:
- la pacienţii cu scleroză laterală amiotrofică
- la pacienţii cu alte boli care determină disfuncţie neuromusculară periferică
- în muşchii ţintă care prezintă slăbiciune sau atrofie pronunţată.

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

Formare de anticorpi
Administrarea prea frecventă de doze de toxină botulinică poate creşte riscul formării de anticorpi, fapt care poate determina eşecul tratamentului (vezi pct. 4.2).
Formarea potenţială de anticorpi poate fi redusă prin injectarea celei mai mici doze eficace, la intervalele de timp cele mai mari, conform indicaţiilor terapeutice.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

Teoretic, efectul neurotoxinei botulinice poate fi potenţat 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 şi aminoglicozide sau spectinomicină necesită atenţie specială. Miorelaxantele periferice trebuie utilizate cu prudenţă, reducând, dacă este necesar, doza iniţială de relaxant sau utilizând o substanţă cu durată de acţiune intermediară, cum este vecuronium sau atracurium, în locul substanţelor cu efecte de durată mai lungă.

4-aminochinolinele pot reduce efectul BOCOUTURE.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

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

Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă neurotoxina botulinică de tip A este excretată în laptele uman. 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 fertilităţii la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

BOCOUTURE are o influenţă mică sau moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie avertizaţi că în cazul în care apar astenie, slăbiciune musculară, ameţeli, tulburări de vedere sau ptoză palpebrală, trebuie să evite conducerea de vehicule sau angajarea în alte activităţi potențial riscante.

4.8 Reacţii adverse

De regulă, reacţiile adverse se observă în prima săptămână după administrarea tratamentului şi sunt temporare. Reacţiile adverse pot fi legate de substanţa activă, procedura de injectare sau de ambele.

Reacţii adverse independente de indicaţia terapeutică
Reacţii adverse determinate de modul de administrare
Durerea localizată, inflamaţia, parestezia, hipoestezia, sensibilitatea, umflarea, edemul, eritemul, mâncărimile, infecţia localizată, hematomul, sângerarea şi/sau echimozele pot fi asociate cu modul de administrare injectabil.
Durerea şi/sau anxietatea asociate cu acul pot determina reacţii vaso-vagale, incluzând hipotensiune arterială simptomatică tranzitorie, greață, tinitus şi sincopă.

Reacţii 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 distanţă 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 şi pneumonie de aspiraţie 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.

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

Reacţii adverse raportate din experienţa clinică
Au fost raportate următoarele reacţii adverse pentru BOCOUTURE. Categoriile de frecvenţă se definesc astfel: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100), rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000).

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

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	***Reacţii 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 cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, nodul la nivelul pielii, ptoza frunții	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Semnul Mephisto (ridicarea laterală a sprâncenelor)	Frecvente
	Zvâcnire musculară, spasm muscular, asimetria facială (asimetria frunții)	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului 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

Liniile periorbitale laterale văzute când zâmbetul e maxim (Liniile "laba gâștei")

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	***Reacții Adverse***	***Frecvența***
Tulburări oculare	Edemul pleoapelor, Ochi uscat	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Hematom la locul de injectare	Frecvente

Linii faciale superioare

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	***Reacții Adverse***	***Frecvența***
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Hipoestezie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Hematom la locul de injectare	Frecvente
	Disconfort (senzație grea a zonei frontale)	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Umflarea pleoapelor, Ptoza pleoapelor, Ochi uscat	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Ptoza frunții	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Asimetria facială, Semnul Mephisto (ridicarea laterală a sprâncenelor)	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Mai puțin frecvente

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

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	***Reacții Adverse***
Tulburări ale sistemului imunitar	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 ale țesutului conjunctiv	Atrofie musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Boală asemănătoare gripei

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată direct la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 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 pronunţată la distanţă de locul de injectare, cu simptome diferite. Simptomele pot include slăbiciune generalizată, ptoză, diplopie, dificultăţi la respiraţie, tulburări de vorbire, paralizie a muşchilor respiratori sau dificultăţi la deglutiţie, care pot determina apariţia pneumoniei de aspiraţie.

Măsuri în caz de supradozaj
În eventualitatea unui supradozaj sau a răspândirii toxinei, pacientul trebuie monitorizat din punct de vedere medical pentru apariţia simptomelor de slăbiciune musculară exagerată sau paralizie musculară. Poate fi necesară aplicarea tratamentului simptomatic. Dacă intervine paralizia muşchilor respiratori, poate fi necesar suport respirator.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte miorelaxante, agenţi cu acţiune periferică, codul ATC**:** M03AX01

Neurotoxina botulinică de tip A blochează transmisia colinergică la nivelul sinapsei neuromusculare, inhibând eliberarea de acetilcolină. Terminaţiile nervoase ale sinapsei neuromusculare nu mai răspund la impulsurile nervoase, iar secreţia neurotransmiţătorului la nivelul plăcii motorii este împiedicată (denervare chimică). Recuperarea transmisiei impulsului se restabileşte prin formarea unor noi terminaţii nervoase şi reconectarea cu placa motorie.

Mecanism de acţiune
Mecanismul de acţiune prin care neurotoxina botulinică de tip A îşi exercită efectele asupra terminaţiilor nervoase colinergice poate fi descris printr-un proces secvenţial în patru etape, care sunt:

- Legare: lanţul greu al neurotoxinei botulinice de tip A se leagă cu o selectivitate şi afinitate extrem de mari de receptorii prezenţi numai la nivelul terminaţiilor colinergice.
- Internalizare: constricţia membranei terminaţiei nervoase şi absorbţia toxinei în terminaţia nervoasă (endocitoză).
- Translocaţie: segmentul amino-terminal al lanţului greu al neurotoxinei formează un por în membrana veziculară, legătura disulfurică se rupe, iar lanţul uşor al neurotoxinei trece prin por în citosol.
- Efect: după eliberarea lanţului uşor, acesta segmentează foarte specific proteina ţintă (SNAP 25), care este esenţială pentru eliberarea de acetilcolină.

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

Rezultatele studiilor clinice

Liniile 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 încruntatre 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]

Liniile periorbitale laterale văzute când zâmbetul e maxim (Liniile "laba gâștei")

Într-un studiu de faza III, 111 subiecți cu linii periorbitale laterale moderate până la severe (liniile "laba gâștei") 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 fotografii 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 scărilor 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 şi adolescenţi
Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu BOCOUTURE la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în tratamentul ridurilor induse de mușchi (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Caracteristici generale ale substanţei active
Nu au putut fi realizate studii clasice de cinetică şi distribuţie cu neurotoxină botulinică de tip A, deoarece substanţa activă se administrează în cantităţi foarte mici (picograme per injecţie) şi se leagă rapid şi ireversibil de terminaţiile nervoase colinergice.

Toxina botulinică nativă de tip A este un complex cu masă moleculară mare care, în plus faţă de neurotoxină (150 kD), conţine alte proteine non-toxice, cum sunt hemaglutininele şi non-hemaglutininele. Spre deosebire de preparatele convenţionale care conţin complexul de toxină botulinică de tip A, BOCOUTURE conţine neurotoxină pură (150 kD), deoarece nu conţine complexe de proteine şi, astfel, are un conţinut mic de proteine heterologe. Conţinutul administrat de proteine heterologe este considerat drept unul dintre factorii de eşec 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 terminaţiei nervoase, înainte de a-şi atinge ţinta (SNAP 25) şi, în cele din urmă, este degradată intracelular. Moleculele de neurotoxină botulinică de tip A care circulă liber şi care nu s-au legat de receptorii terminaţiilor nervoase colinergice presinaptice sunt supuse fagocitozei sau pinocitozei şi degradate la fel ca orice altă proteină care circulă liber.

Distribuţia substanţei active la pacienţi
Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică cu BOCOUTURE la om, din motivele sus-menţionate.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu evidenţiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei 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 acţiunea sa farmacodinamică, de exemplu atonia, pareza şi atrofia muşchiului în care s-a administrat injecţia.

Nu au fost observate semne de intoleranţă locală. Studiile de toxicitate asupra funcţiei de reproducere cu BOCOUTURE nu au arătat nici prezenţa unor reacţii adverse asupra fertilităţii masculine sau feminine la iepure şi nici efecte directe asupra dezvoltării embrio-fetale sau pre- şi postnatale la şobolan şi/sau iepure. Cu toate acestea, administrarea BOCOUTURE în studii de embriotoxicitate, în doze care determină reducerea greutăţii corporale la mame, la intervale zilnice, săptămânale sau bisăptămânale a crescut numărul de avorturi la iepure şi a determinat scăderea uşoară a masei corporale fetale la şobolan. 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 consecinţă, marginile de siguranţă referitoare la tratamentul clinic au fost în general scăzute în ceea ce priveşte dozele clinice.

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

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Albumină serică umană
Sucroză (zahăr)

6.2 Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

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

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului şi, în mod normal, nu trebuie să depăşească 24 ore la 2 °C – 8 °C, cu excepţia cazului în care reconstituirea a avut loc în condiţii aseptice, controlate şi validate.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

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

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

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

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

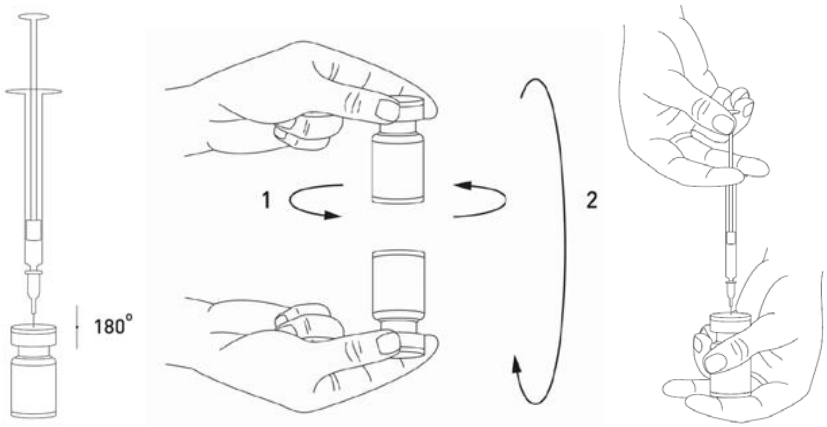
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

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

Reprezintă o bună practică reconstituirea conţinutului flaconului şi pregătirea seringii pe prosoape din hârtie căptuşite cu plastic, astfel încât să fie reţinute 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 inserţia verticală a acului prin dopul de cauciuc, solventul se injectează uşor în flacon, având grijă să nu se formeze spumă. Flaconul trebuie aruncat, dacă vidul nu extrage solventul în interiorul flaconului. Se detaşează seringa de flacon şi se amestecă pulberea BOCOUTURE cu solventul prin răsucirea uşoară şi inversarea/lovirea ușoară a flaconului – nu prin agitare viguroasă. Dacă este nevoie,

acul folosit pentru reconstituire poate să rămână în flacon iar volumul de soluţie necesar trebuie aspirat într-o seringă sterilă nouă, potrivită pentru administrarea injecţiei.



Soluţia de BOCOUTURE reconstituită este limpede, incoloră.

BOCOUTURE nu trebuie utilizat dacă soluţia reconstituită este tulbure sau conţine particule sau un precipitat floconos.

Diluţiile posibile pentru BOCOUTURE 50 și 100 unităţi sunt indicate în următorul tabel:

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

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

Procedură de urmat pentru eliminarea în siguranţă a flacoanelor, seringilor şi materialelor utilizate
Orice flacon neutilizat sau soluţie rămasă în flacon şi/sau seringi trebuie autoclavate. Alternativ, resturile de BOCOUTURE pot fi inactivate prin adăugarea uneia din următoarele soluţii: etanol 70%, izopropanol 50%, SDS (detergent anionic) 0,1%, soluţie diluată de hidroxid de sodiu (0,1 N NaOH) sau soluţie diluată de hipoclorit de sodiu (cel puţin 0,1%NaOCl).

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

Recomandări în cazul producerii unui incident în timpul manipulării toxinei Botulinice de tip A
- Orice scurgeri de medicament trebuie curăţate: fie utilizând material absorbant impregnat cu oricare din soluţiile descrise mai sus în cazul pulberii, fie cu material absorbant uscat în cazul medicamentului reconstituit.
- Suprafeţele contaminate trebuie curăţate utilizând material absorbant impregnat cu oricare din soluţiile de mai sus şi apoi uscate.
- Dacă se sparge un flacon, procedați după cum se menţionează mai sus, adunând cu grijă bucăţile de sticlă spartă şi curăţând medicamentul vărsat, evitând orice tăieturi ale pielii.
- Dacă medicamentul vine în contact cu pielea, se clăteşte zona afectată cu apă din abundenţă.
- Dacă medicamentul ajunge în ochi, clătiţi bine cu apă din abundenţă sau cu o soluţie oftalmică.
- Dacă medicamentul vine în contact cu o leziune, o tăietură sau cu o porţiune de tegument cu discontinuitate, clătiți bine cu apă din abundenţă şi luați măsuri medicale adecvate, în funcţie de doza injectată.

Aceste instrucţiuni de utilizare, manipulare şi eliminare trebuie respectate cu stricteţe.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt am Main
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2025