

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bocouture 50 unità polvere per soluzione iniettabile
Bocouture 100 unità polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

BOCOUTURE 50 unità

Un flaconcino contiene 50 unità di tossina botulinica di tipo A (150 kD), priva di proteine complessanti*.

BOCOUTURE 100 unità

Un flaconcino contiene 100 unità di tossina botulinica di tipo A (150 kD), priva di proteine complessanti*.

**Tossina botulinica di tipo A, purificata da colture di Clostridium Botulinum (ceppo Hall).*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per iniezioni).
Polvere bianca

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bocouture è indicato per migliorare temporaneamente l'aspetto delle rughe della parte superiore del volto in adulti con meno di 65 anni di età, nei casi in cui la gravità di queste rughe ha un importante impatto psicologico per il paziente:

- rughe verticali da moderate a gravi tra le sopracciglia osservate al massimo corrugamento (rughe glabellari) e/o
- rughe periorbitali laterali da moderate a gravi osservate al massimo sorriso (rughe a zampe di gallina) e/o
- rughe orizzontali della fronte da moderate a gravi osservate alla massima contrazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

A causa delle differenze di unità nel saggio di potenza, le dosi unitarie per BOCOUTURE non sono interscambiabili con quelle per le altre preparazioni di tossina botulinica di tipo A.

Per informazioni dettagliate sugli studi clinici con BOCOUTURE in confronto al complesso convenzionale di tossina botulinica di tipo A (900 kD) vedere il paragrafo 5.1.

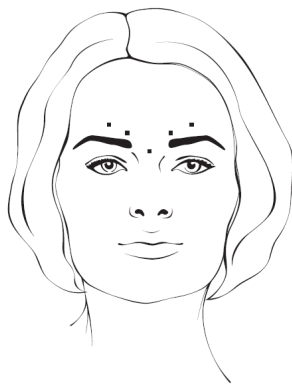
Generale

BOCOUTURE può essere somministrato solo da medici con opportune qualifiche e l'esperienza necessaria nell'applicazione della tossina botulinica di tipo A.

Posologia

Rughe verticali tra le sopracciglia osservate al massimo corrugamento (rughe glabellari)

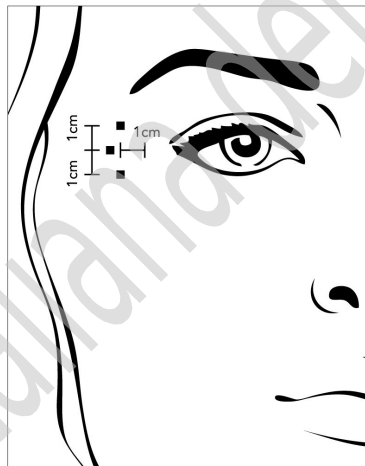
Dopo la ricostituzione di BOCOUTURE una dose di 4 unità è iniettata in ognuno dei 5 siti di iniezione: due iniezioni in ogni muscolo corrugatore e una iniezione nel muscolo procero, che corrisponde alla dose standard di 20 unità. La dose può essere aumentata dal medico fino a 30 unità se richiesto in base alle necessità dei pazienti, con almeno '3 mesi' di intervallo tra i trattamenti.



Solitamente, un miglioramento delle rughe verticali tra le sopracciglia osservate al massimo corrugamento (rughe glabellari) inizia a manifestarsi dopo 2 o 3 giorni con il massimo effetto osservato nel trentesimo giorno. L'effetto dura fino a 4 mesi dopo l'iniezione.

Rughe periorbitali laterali osservate al massimo sorriso (rughe a zampe di gallina)

Dopo la ricostituzione di BOCOUTURE 4 unità vengono iniettate bilateralmente in ognuno dei 3 siti di iniezione. Un'iniezione di 0,1 ml viene effettuata a 1 cm circa lateralmente rispetto al bordo orbitale osseo. Le altre due iniezioni devono essere effettuate 1 cm circa al di sopra e al di sotto dell'area della prima iniezione.

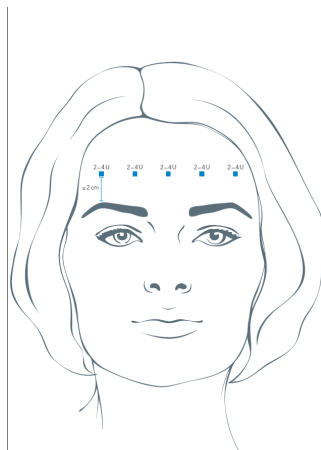


La dose standard totale raccomandata per trattamento è di 12 unità per lato (dose globale totale: 24 unità).

Un miglioramento delle rughe periorbitali laterali osservate al massimo sorriso (rughe a zampe di galline) avviene principalmente entro i primi 6 giorni con l'effetto massimo osservato al giorno 30. L'effetto dura fino a 4 mesi dopo l'iniezione.

Rughe orizzontali della fronte osservate alla massima contrazione

L'intervallo di dose totale raccomandato è 10-20 unità in base alle necessità individuali del paziente con un intervallo di almeno "3 mesi" tra i trattamenti. Dopo la ricostituzione di BOCOUTURE una dose totale da 10 a 20 unità è iniettata nel muscolo frontale in 5 siti di iniezione allineati orizzontalmente almeno 2 cm sopra il bordo dell'orbita. Per ciascun punto di iniezione si applicano 2 unità, 3 unità o 4 unità.



Un miglioramento delle rughe orizzontali della fronte osservate alla massima contrazione avviene entro i 7 giorni con l'effetto massimo osservato al giorno 30. L'effetto dura fino a 4 mesi dopo l'iniezione.

Tutte le indicazioni

Se il trattamento non mostra efficacia entro un mese dopo l'iniezione iniziale, si devono prendere le seguenti misure:

- Analisi delle ragioni per la mancata risposta, ad es. dose troppo bassa, scarsa tecnica d'iniezione, possibile sviluppo di anticorpi che neutralizzano le neurotossine.
- Aggiustamento di dose rispetto all'analisi del fallimento della terapia più recente.
- Verificare se il trattamento con la neurotossina botulinica di tipo A è la terapia adeguata.
- Nel caso non si siano verificate reazioni avverse durante il trattamento iniziale, può essere eseguito un trattamento aggiuntivo in conformità all'intervallo minimo di 3 mesi tra il trattamento iniziale e la ripetizione del trattamento.

Popolazioni speciali

Sono disponibili dati clinici limitati provenienti dagli studi di fase III sull'utilizzo di BOCOUTURE nei pazienti con oltre 65 anni di età. Finché non saranno disponibili ulteriori dati su questo gruppo di età, BOCOUTURE non è raccomandato per l'uso in pazienti con più di 65 anni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BOCOUTURE per il trattamento delle rughe verticali tra le sopracciglia osservati al massimo corrugamento, delle rughe periorbitali laterali osservate al massimo sorriso e delle rughe orizzontali della fronte osservate alla massima contrazione nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state studiate. BOCOUTURE non è dunque raccomandato nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Tutte le indicazioni

BOCOUTURE ricostituito è destinato ad iniezione intramuscolare.

Dopo la ricostituzione, BOCOUTURE deve essere usato immediatamente e può essere usato solo per un trattamento per paziente.

BOCOUTURE ricostituito è iniettato usando un ago sottile sterile (ad esempio ago da 30-33 gauge/0,20-0,30 mm di diametro/13 mm di lunghezza). Si raccomanda un volume d'iniezione da 0,04 a 0,1 ml circa per sito d'iniezione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione e per le istruzioni sullo smaltimento dei flaconcini, vedere il paragrafo 6.6.

Gli intervalli tra i trattamenti non devono essere inferiori ai 3 mesi. Se il trattamento fallisce, o l'effetto si riduce con iniezioni ripetute, devono essere utilizzati metodi di trattamento alternativi.

Rughe verticali tra le sopracciglia osservati al massimo corrugamento (rughe glabellari)

Prima e durante l'iniezione, si devono usare il pollice o l'indice per esercitare una decisa pressione sotto il bordo dell'orbita per evitare la diffusione della soluzione in questa regione. Durante l'iniezione si deve mantenere l'allineamento superiore e mediale dell'ago. Al fine di ridurre il rischio di blefaroptosi, sono da evitare le iniezioni vicino al muscolo elevatore superiore della palpebra e nella porzione craniale del muscolo orbicolare dell'occhio. Le iniezioni nel muscolo corrugatore devono essere fatte nella porzione mediale del muscolo e nella porzione centrale del ventre muscolare almeno 1 cm sopra il bordo osseo dell'orbita.

Rughe periorbitali laterali osservate al massimo sorriso (rughe a zampe di gallina)

Le iniezioni devono essere eseguite per via intramuscolare nel muscolo orbicolare dell'occhio, direttamente sotto il derma per evitare la diffusione di BOCOUTURE. Devono essere evitate iniezioni troppo vicine al muscolo zigomatico maggiore per evitare la ptosi delle labbra.

Rughe orizzontali della fronte osservate alla massima contrazione

Per ridurre il rischio di ptosi delle sopracciglia, deve essere evitata la paralisi delle fibre muscolari inferiori iniettando BOCOUTURE vicino al bordo dell'orbita.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Disturbi generalizzati dell'attività muscolare (ad es. miastenia grave, sindrome di Lambert-Eaton).
- Infezioni o infiammazioni nel sito di iniezione proposto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze generali

Prima della somministrazione di BOCOUTURE, il medico deve familiarizzarsi con l'anatomia del paziente e con qualsiasi alterazione dell'anatomia dovuta a precedenti procedure chirurgiche.

Deve essere posta attenzione assicurandosi che BOCOUTURE non sia iniettato in un vaso sanguigno.

Si deve tenere in considerazione che le rughe orizzontali della fronte possono non solo essere dinamiche, ma anche essere causate da perdita di elasticità dermica (ad es. associate a invecchiamento o fotodanneggiamento). In questo caso, i pazienti possono non rispondere ai prodotti a base di tossina botulinica.

BOCOUTURE deve essere usato con cautela:

- se esistono disturbi di sanguinamento di qualsiasi tipo
- in pazienti che assumono una terapia anticoagulante o altre sostanze che possono avere effetti anticoagulanti.

Diffusione locale e a distanza dell'effetto della tossina

In seguito a iniezioni di neurotossina botulinica di tipo A effettuate in siti d'iniezione diversi da quelli proposti possono verificarsi effetti indesiderati che possono paralizzare temporaneamente gruppi di muscoli vicini.

Sono stati riferiti casi di effetti indesiderati che possono essere collegati alla diffusione della tossina botulinica di tipo A in siti distanti dal sito di iniezione (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti trattati a dosi terapeutiche possono sviluppare eccessiva debolezza muscolare.

I pazienti o chi si prende cura di loro devono essere avvertiti di cercare immediata assistenza medica in caso di disturbi nella deglutizione, nella parola o nella respirazione.

Disturbi neuromuscolari pre-esistenti

L'iniezione di BOCOUTURE non è raccomandata in pazienti con anamnesi di aspirazione o disfagia.

BOCOUTURE deve essere usato con cautela:

- in pazienti che soffrono di sclerosi laterale amiotrofica
- in pazienti con altri disturbi che causano una disfunzione neuromuscolare periferica
- in muscoli designati che mostrano pronunciata debolezza o atrofia.

Reazioni di ipersensibilità

Con i medicinali a base di neurotossina botulinica di tipo A sono state segnalate reazioni di ipersensibilità. Se si verificano reazioni di ipersensibilità gravi (ad es. reazioni anafilattiche) e/o immediate, deve essere istituita adeguata terapia medica.

Formazione di anticorpi

Dosi troppo frequenti possono aumentare il rischio di formazione di anticorpi, che possono causare il fallimento del trattamento (vedere paragrafo 4.2). La potenziale formazione di anticorpi può essere minimizzata iniettando la dose efficace più bassa agli intervalli minimi indicati tra le iniezioni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione tra farmaci.

Teoricamente, l'effetto della neurotossina botulinica può essere potenziato da antibiotici aminoglicosidici o altri medicinali che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare ad es. rilassanti muscolari del tipo della tubocurarina.

Pertanto l'uso concomitante di BOCOUTURE con aminoglicosidi o spectinomicina richiede particolare cautela. I rilassanti muscolari periferici devono essere usati con cautela, se necessario riducendo la dose iniziale del rilassante o utilizzando una sostanza ad azione intermedia come vecuronio o atracurio piuttosto che sostanze con effetto di maggior durata.

Le 4-aminochinoline possono ridurre l'effetto di BOCOUTURE.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della neurotossina botulinica di tipo A nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio per l'uomo.

Pertanto, BOCOUTURE non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia evidentemente necessario e a meno che il potenziale beneficio giustifichi il rischio.

Allattamento

Non è noto se la neurotossina botulinica di tipo A venga escreta nel latte materno. Pertanto, BOCOUTURE non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non ci sono dati clinici provenienti dall'uso della neurotossina botulinica di tipo A. Nel coniglio non sono stati rilevati effetti avversi sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

BOCOUTURE altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Si deve consigliare ai pazienti di evitare di guidare o di impegnarsi in attività potenzialmente pericolose se si verifica astenia, debolezza muscolare, capogiri, disturbi della visione o palpebre cadenti.

4.8 Effetti indesiderati

Solitamente si osservano effetti indesiderati entro la prima settimana dopo il trattamento e sono di natura temporanea. Gli effetti indesiderati possono essere collegati al principio attivo, alla procedura di iniezione o entrambi.

Effetti indesiderati indipendenti dall'indicazione

Effetti indesiderati correlati all'applicazione

Dolore localizzato, infiammazione, parestesia, ipoestesia, debolezza, gonfiore, edema, eritema, prurito, infezione localizzata, ematoma, sanguinamento e/o lividi possono essere associati con l'iniezione.

Dolore correlato all'ago e/o ansia pre-iniezione possono dar luogo a reazioni vasovagali, inclusi ipotensione sintomatica transitoria, nausea, tinnito, sincope.

Effetti indesiderati della classe di sostanze tossina botulinica di tipo A

La debolezza localizzata del muscolo è un effetto farmacologico atteso della tossina botulinica di tipo A. All'effetto farmacologico di BOCOUTURE è associata blefaroptosi, che può essere causata dalla tecnica di iniezione.

Diffusione della tossina

Quando si trattano altre indicazioni con tossine botuliniche, gli effetti indesiderati correlati alla diffusione della tossina a distanza dal sito di somministrazione (debolezza muscolare eccessiva, disfagia e polmonite da aspirazione con esito fatale in alcuni casi) sono stati osservati molto raramente con sintomi coerenti con gli effetti della tossina botulinica di tipo A (vedere paragrafo 4.4). Con l'uso di BOCOUTURE non si possono completamente escludere effetti indesiderati come questi.

Reazioni di ipersensibilità

Raramente sono state riferite reazioni di ipersensibilità gravi e/o immediate, inclusa anafilassi, malattia da siero, orticaria, edema dei tessuti molli e dispnea. Alcune di queste reazioni sono state riferite in seguito all'uso di un complesso tradizionale di tossina botulinica di tipo A sia in monoterapia che in associazione con altri agenti che notoriamente causano reazioni simili.

Effetti indesiderati provenienti dall'esperienza clinica

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con BOCOUTURE. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Rughe verticali tra le sopracciglia osservati al massimo corrugamento (rughe glabellari)

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Bronchite, rinofaringite, malattia simil-influenzale	Non comune
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
Patologie dell'occhio	Edema delle palpebre, ptosi palpebrale, visione offuscata	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, noduli sulla pelle, ptosi delle sopracciglia	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Segno di Mefisto (sollevamento laterale delle sopracciglia)	Comune
	Contrazione muscolare, spasmi muscolari, asimmetria facciale (asimmetria delle sopracciglia)	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ematoma nel sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, debolezza (locale), affaticamento, fastidio (sensazione di pesantezza delle palpebre/sopracciglia)	Non comune

Patologie vascolari	Ematoma	Non comune
---------------------	---------	------------

Rughe periorbitali laterali osservate al massimo sorriso (rughe a zampe di gallina)

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie dell'occhio	Edema delle palpebre, secchezza oculare	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ematoma nel sito di iniezione	Comune

Rughe della parte superiore del volto

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Ipoestesia	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ematoma nel sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione, eritema nel sito d'iniezione, fastidio (sensazione di pesantezza dell'area frontale)	Comune
Patologie dell'occhio	Ptosi delle palpebre, secchezza oculare	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ptosi delle sopracciglia	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Asimmetria del volto, segno di Mefisto (sollevamento laterale delle sopracciglia)	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune

Esperienza post-marketing

Con l'uso di BOCOUTURE a partire dal suo lancio sul mercato sono state segnalate le seguenti reazioni con frequenza non nota indipendentemente dall'indicazione:

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità quali gonfiore, edema (anche a distanza dal sito di iniezione), eritema, prurito, eruzione cutanea (locale e generalizzata) e dispnea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Atrofia muscolare
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Sintomi simil-influenzali

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [http:// www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio

Dosi aumentate della neurotossina botulinica di tipo A possono causare una paralisi neuromuscolare pronunciata lontano dal sito di iniezione con una varietà di sintomi. I sintomi possono includere debolezza generale, ptosi, diplopia, difficoltà respiratorie, difficoltà di parola, paralisi dei muscoli della respirazione o difficoltà ad inghiottire che provocano polmonite da aspirazione.

Misure in caso di sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato dal punto di vista medico per sintomi di eccessiva debolezza muscolare o paralisi muscolare. Può essere necessario il trattamento sintomatico. Può essere necessaria assistenza respiratoria se si verifica la paralisi dei muscoli della respirazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri rilassanti muscolari, ad azione periferica
Codice ATC: M03AX01

La neurotossina botulinica di tipo A blocca la trasmissione colinergica alla giunzione neuromuscolare inibendo il rilascio di acetilcolina. I terminali nervosi della giunzione neuromuscolare non rispondono più agli impulsi nervosi e viene impedita la secrezione del neurotrasmettitore nelle placche motorie (denervazione chimica). La trasmissione dell'impulso viene ripristinata attraverso la formazione di nuovi terminali nervosi e attraverso la riconnessione alle placche motorie.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione attraverso il quale la neurotossina botulinica A esercita i suoi effetti sui terminali nervosi colinergici può essere descritta con un processo sequenziale nelle seguenti quattro fasi:

- **legame:** la catena pesante della neurotossina botulinica di tipo A si lega con selettività e affinità eccezionalmente elevata solo ai recettori trovati nei terminali colinergici.
- **Internalizzazione:** costrizione della membrana del terminale nervoso e assorbimento della tossina nel terminale nervoso (endocitosi).
- **Traslocazione:** il segmento amino-terminale della catena pesante della neurotossina forma un poro nella membrana vescicolare, il legame disulfidico è spaccato e la catena leggera della neurotossina passa attraverso il poro nel citosol.
- **Effetto:** la catena leggera dopo essere stata rilasciata, spacca in maniera molto specifica la proteina target (SNAP 25) che è essenziale per il rilascio di acetilcolina.

Il completo recupero della funzione delle placche/trasmissione dell'impulso dopo l'iniezione intramuscolare avviene normalmente entro 3-4 mesi poiché crescono i terminali nervosi e si riconnettono alla placca motoria.

Risultati degli studi clinici

Rughe verticali tra le sopracciglia osservate al massimo corrugamento (rughe glabellari)

Un totale di 994 soggetti con rughe glabellari da moderati a gravi al massimo corrugamento ha preso parte a studi con BOCOUTURE nell'indicazione per le rughe glabellari. Di questi, 169 soggetti (≥ 18 anni) sono stati trattati con BOCOUTURE nel periodo principale dello studio principale di fase III controllato con placebo in doppio cieco e 236 sono stati trattati in estensione open-label (OLEX) dello stesso studio. Il successo del trattamento è stato definito come una valutazione "nessuno" o "lieve" con la scala Facial Wrinkle a 4 punti, in base alla valutazione dello sperimentatore alla settimana 4 al massimo corrugamento. Lo studio ha dimostrato un'efficacia statisticamente significativa e clinicamente rilevante di 20 U BOCOUTURE rispetto al placebo. Il tasso di successo globale è stato del 51,5% nel gruppo di BOCOUTURE vs. 0% nel gruppo placebo. Non sono stati osservati peggioramenti in nessuno dei pazienti trattati con BOCOUTURE nello studio principale. Questo risultato è stato validato da un numero maggiore di responder al giorno 30 secondo la scala Facial Wrinkle alla contrazione massima nella valutazione sia dello sperimentatore che del paziente mostrando una percentuale significativamente più elevata di responder tra i pazienti che ricevono 20 U BOCOUTURE rispetto al placebo.

L'analisi dei sottogruppi ha mostrato che l'efficacia nei pazienti al di sopra dei 50 anni è inferiore rispetto ai pazienti più giovani. Di questi, 113 soggetti erano di età pari o inferiore a 50 anni e 56 soggetti erano al di sopra dei 50 anni di età. Negli uomini l'efficacia è minore rispetto alle donne. Di questi, 33 soggetti erano uomini e 136 soggetti erano donne.

L'equivalenza terapeutica di BOCOUTURE rispetto al prodotto di comparazione Vistabel/Botox contenente il complesso di tossina botulinica di tipo A (onabotulinumtoxinA 900 kD) è stata dimostrata in due studi comparativi, prospettici, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco (n=631) a dosi singole (rispettivamente 20 e 24 unità). I risultati dello studio hanno dimostrato che BOCOUTURE e il prodotto di comparazione hanno simile profilo di efficacia e sicurezza nei pazienti con rughe glabellari da moderate a gravi, quando usato in un rapporto di conversione di dose di 1:1 (vedere paragrafo 4.2).

La sicurezza a lungo termine nel trattamento a dosi ripetute (20 unità) delle rughe glabellari è stata dimostrata in studi di fase III nell'arco di un periodo di trattamento fino a 2 anni con fino a 8 cicli consecutivi di iniezioni (MRZ 60201-0609, n=796) [Rzany et al. 2013].

Rughe periorbitali laterali osservate al massimo sorriso (rughe a zampe di gallina)

In uno studio di fase III, 111 soggetti con rughe periorbitali laterali da moderate a gravi (rughe a zampe di gallina) osservate al massimo sorriso sono stati trattati durante 1 ciclo con 12 unità di BOCOUTURE o placebo per lato (area oculare destra/sinistra) confrontando uno schema a 3 punti d'iniezione con uno schema a 4 punti di iniezione. Il successo del trattamento è stato definito come un miglioramento a 4 settimane rispetto al basale, di almeno 1 punto su una scala a 4 punti valutata da un rilevatore indipendente che utilizzava fotografie digitali standardizzate scattate al massimo sorriso per ciascuna area oculare. Sia lo schema a 3 iniezioni che quello a 4 iniezioni hanno dimostrato una superiorità rispetto al placebo. La percentuale di successo è stata del 69,9% nel gruppo BOCOUTURE vs. 21,4% nel gruppo placebo per lo schema a 3 iniezioni e, rispettivamente, del 68,7% vs. 14,3% per lo schema a 4 iniezioni. In nessuno dei pazienti trattati con BOCOUTURE è stato osservato un peggioramento. Questo risultato è stato validato dal più elevato numero di responder al giorno 30 secondo la scala a 4 punti al massimo sorriso in base alla valutazione sia del ricercatore che del paziente, dimostrando una percentuale significativamente più elevata di responder tra i pazienti che avevano ricevuto 12 unità di BOCOUTURE per zona oculare rispetto al placebo.

Rughe della parte superiore del volto

L'efficacia e la sicurezza di 54-64 unità di BOCOUTURE nel trattamento combinato delle rughe della parte superiore del volto (rughe glabellari, rughe periorbitali laterali e rughe orizzontali della fronte) sono state studiate in uno studio di fase III controllato con placebo che ha incluso 156 soggetti. Sono stati definiti responder i pazienti con un punteggio di "nessuno" e "lieve" alla massima contrazione in base alla valutazione dello sperimentatore secondo la scala Merz Aesthetics a 5 punti. L'analisi ha dimostrato differenze di trattamento statisticamente significative e percentuali più elevate di responder trattati con BOCOUTURE nel trattamento delle rughe glabellari, delle rughe periorbitali laterali e rughe orizzontali della fronte da soli, così come per tutte le zone combinate.

Un totale di 82,9% di soggetti trattati con BOCOUTURE ha mostrato una risposta per le rughe glabellari, mentre nessun soggetto del gruppo placebo è stato responder. Per le rughe periorbitali laterali, la risposta è stata osservata per un totale di 63,8% di soggetti trattati con BOCOUTURE rispetto al 2,0% di soggetti che ricevevano placebo. Un totale di 71,4% di soggetti trattati con BOCOUTURE ha mostrato una risposta per le rughe orizzontali della fronte, mentre solo 1 soggetto del gruppo placebo (2,0%) è stato responder. Per le 3 zone combinate, è stata segnalata una risposta nella maggioranza dei soggetti del gruppo trattato con BOCOUTURE (54,3%) e per nessuno dei soggetti del gruppo placebo (0,0%).

La sicurezza e tollerabilità a lungo termine di 54-64 unità di BOCOUTURE è stata dimostrata in un studio prospettico di fase III, in aperto, a dosi ripetute nell'arco di un periodo di trattamento di oltre 1 anno con 4 cicli consecutivi di iniezioni per un totale di 125 soggetti con rughe della parte superiore del volto da moderate a gravi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bocouture in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento delle rughe muscolo-indotte (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali del principio attivo

Non possono essere condotti studi di cinetica classica e di distribuzione con la neurotossina botulinica di tipo A poiché la sostanza attiva viene applicata in quantità minime (picogrammi per iniezione) e si lega rapidamente e irreversibilmente ai terminali nervosi colinergici.

La tossina botulinica di tipo A naturale è un complesso ad elevato peso molecolare che, oltre alla neurotossina (150 kD), contiene altre proteine non tossiche, come emoagglutinine e non-emoagglutinine. Al contrario delle preparazioni convenzionali che contengono il complesso della tossina botulinica di tipo A, BOCOUTURE contiene la neurotossina pura (150 kD) poiché è priva di proteine complessanti e pertanto presenta un basso

contenuto di proteine estranee. Il contenuto di proteine estranee somministrato è ritenuto uno dei fattori per il fallimento secondario della terapia.

È stato dimostrato che la neurotossina botulinica di tipo A subisce trasporto assonale retrogrado dopo iniezione intramuscolare. Tuttavia, non è stato individuato il passaggio transinaptico retrogrado della neurotossina botulinica di tipo A attiva nel sistema nervoso centrale a dosi rilevanti dal punto di vista terapeutico.

La neurotossina botulinica di tipo A che si lega al recettore viene captata per endocitosi nel terminale nervoso prima di raggiungere il suo bersaglio (SNAP 25) e viene poi degradata a livello intracellulare. Le molecole di neurotossina botulinica di tipo A che circolano liberamente, che non si sono legate ai recettori del terminale nervoso colinergico presinaptico, sono fagocitate o pinocitate e degradate come qualunque altra proteina libera circolante.

Distribuzione del principio attivo nei pazienti

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica nell'uomo con BOCOUTURE per le ragioni summenzionate in maniera dettagliata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza cardiovascolare e intestinale.

I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute sulla tossicità sistemica di BOCOUTURE negli animali sono stati principalmente correlati alla sua azione farmacodinamica, ad es. atonia, paresi e atrofia del muscolo iniettato.

Non è stata osservata alcuna evidenza di intollerabilità locale. Studi sulla tossicità riproduttiva con BOCOUTURE non hanno mostrato né effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile nel coniglio né effetti diretti sullo sviluppo embrio-fetale o pre- e post-natale nel ratto e/o nel coniglio. Tuttavia, la somministrazione di BOCOUTURE a intervalli diversi (giornalieri o meno frequentemente) in studi di embriotossicità a livelli di dose che comportano riduzioni di peso corporeo per la madre ha aumentato il numero di aborti nei conigli, ha lievemente ridotto il peso corporeo fetale nei ratti. Negli studi non può essere necessariamente presunta l'esposizione sistemica continua delle madri durante la fase di sensibilità (non nota) dell'organogenesi come pre-requisito per l'induzione degli effetti teratogeni. Di conseguenza, i margini di sicurezza relativamente alla terapia clinica sono stati generalmente bassi in termini di dosi cliniche elevate.

Con BOCOUTURE non sono stati eseguiti studi di genotossicità o potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina umana
Saccarosio.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Soluzione ricostituita:

La stabilità chimica e fisica in uso è stato dimostrata per 24 ore a 2°C-8°C.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità

dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (vetro tipo 1) con tappo in gomma (gomma bromobutilica) e sigillo anti-manomissione (alluminio).

Confezioni da 1, 2, 3 o 6 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

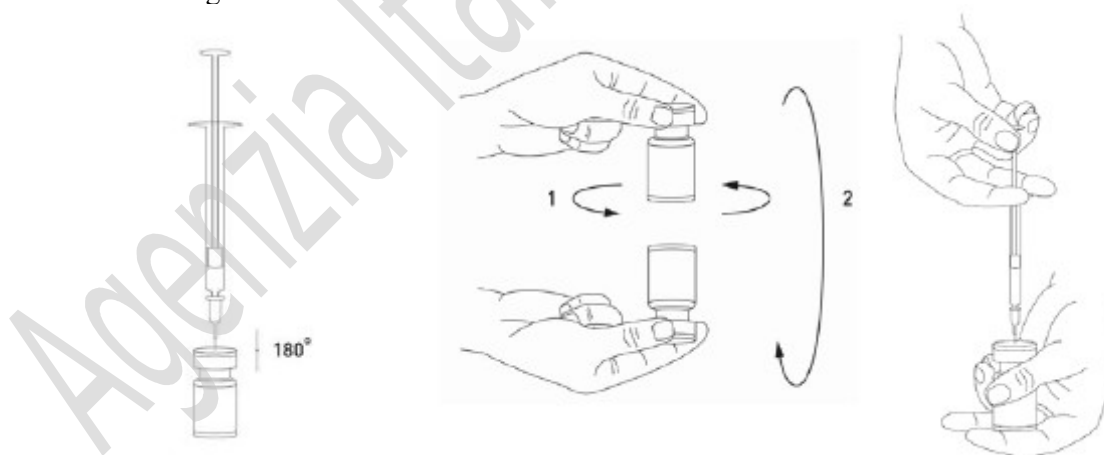
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione

BOCOUTURE viene ricostituito prima dell'uso con sodio cloruro alla concentrazione di 9mg/ml (0,9%) per iniezione.

La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in accordo con le linee guida per la buona pratica clinica, con particolare riguardo alla asepsi.

È buona pratica ricostituire il contenuto dei flaconcini e preparare la siringa su salviettine di carta plastificate per trattenere qualunque perdita. Una adeguata quantità di soluzione di sodio cloruro deve essere aspirata in una siringa. Per la ricostituzione si raccomanda un ago corto smussato di 20-27 G. Dopo l'inserimento verticale dell'ago attraverso il tappo di gomma, il solvente viene iniettato delicatamente nel flaconcino per evitare la formazione di schiuma. Il flaconcino deve essere gettato se il vuoto non tira il solvente nel flaconcino. Rimuovere la siringa dal flaconcino e miscelare BOCOUTURE con il solvente ruotando il flaconcino in orizzontale e in verticale con attenzione senza agitarlo con forza. Se necessario, l'ago utilizzato per la ricostituzione deve restare nel flaconcino e la quantità necessaria di soluzione deve essere aspirata con una nuova siringa sterile adatta alle iniezioni.



BOCOUTURE ricostituito è una soluzione chiara, incolore.

BOCOUTURE non deve essere usato se la soluzione ricostituita presenta un aspetto torbido o contiene sostanza flocculante o particelle.

Nella tabella seguente sono indicate le possibili diluizioni di BOCOUTURE 50 e 100 unità:

Dose risultante (in unità per 0,1 ml)	Solvente aggiunto (sodio cloruro 9 mg/ml (0,9 %) soluzione iniettabile)
--	--

	Flaconcino da 50 unità	Flaconcino da 100 unità
5 unità	1 ml	2 ml
4 unità	1,25 ml	2,5 ml

Qualunque soluzione iniettabile che è stata conservata per più di 24 ore nonché la soluzione iniettabile non utilizzata deve essere gettata via.

Procedura da seguire per uno smaltimento sicuro di flaconcini, siringhe e materiali utilizzati.

I flaconcini inutilizzati o la soluzione rimanente nel flaconcino e/o le siringhe devono essere trattate in autoclave. In alternativa il restante BOCOUTURE può essere inattivato aggiungendo uno delle seguenti soluzioni: etanolo al 70%, isopropanolo al 50%, SDS (detergente anionico) allo 0,1%, soluzione diluita di sodio idrossido (0,1 N NaOH) o soluzione diluita di sodio ipoclorito (almeno 0,1% NaOCl).

Dopo l'inattivazione i flaconcini, le siringhe e i materiali utilizzati non devono essere svuotati e devono essere gettati in appositi contenitori e smaltiti secondo la normativa locale.

Raccomandazioni in caso di incidenti durante la manipolazione di tossina botulinica di tipo A

- Qualunque perdita di prodotto deve essere raccolta: usando materiale assorbente impregnato con una qualsiasi delle soluzioni elencate sopra nel caso della polvere, o con materiale assorbente asciutto in caso di prodotto ricostituito.
- Le superfici contaminate devono essere pulite usando materiale assorbente impregnato con una qualsiasi delle soluzioni elencate sopra, e poi asciugate.
- Se un flaconcino è rotto, procedere come sopra raccogliendo con cura i pezzi di vetro rotto e raccogliendo il prodotto, evitando tagli sulla pelle.
- Se il prodotto entra in contatto con la pelle, risciacquare l'area colpita abbondantemente con acqua.
- Se il prodotto entra negli occhi, sciacquare accuratamente con acqua abbondante o con una soluzione oftalmica per lavaggio oculare.
- Se il prodotto entra in contatto con una ferita, un taglio o abrasioni, lavare accuratamente con acqua abbondante e prendere le necessarie misure mediche secondo la quantità iniettata.

Queste istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento devono essere seguite rigorosamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Germania

Tel.: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040016014 - " 50 unità polvere per soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro
AIC n. 040016026 - " 50 unità polvere per soluzione iniettabile" 2 flaconcini in vetro
AIC n. 040016038 - " 50 unità polvere per soluzione iniettabile" 3 flaconcini in vetro
AIC n. 040016040 - " 50 unità polvere per soluzione iniettabile" 6 flaconcini in vetro

AIC n. 040016053 - "100 Unita' Polvere Per Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino In Vetro
AIC n. 040016065 - "100 Unita' Polvere Per Soluzione Iniettabile" 2 Flaconcini In Vetro
AIC n. 040016077 - "100 Unita' Polvere Per Soluzione Iniettabile" 3 Flaconcini In Vetro
AIC n. 040016089 - "100 Unita' Polvere Per Soluzione Iniettabile" 6 Flaconcini In Vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Bocouture 50 unità polvere per soluzione iniettabile

Data della prima autorizzazione: 13/01/2011

Data del Rinnovo più recente: 06/12/2017

Bocouture 100 unità polvere per soluzione iniettabile

Data della prima autorizzazione: 17/02/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco