

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BOCOUTURE 50 unidades pó para solução injetável
BOCOUTURE 100 unidades pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

BOCOUTURE 50 unidades

Um frasco para injetáveis contém 50 unidades de toxina Botulínica do tipo A (150 kD), sem proteínas complexantes.*

BOCOUTURE 100 unidades

Um frasco para injetáveis contém 100 unidades de toxina Botulínica do tipo A (150 kD), sem proteínas complexantes.*

** Toxina Botulínica do tipo A, purificada a partir de culturas de Clostridium Botulinum (estirpe de Hall)*

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável (pó para uso injetável)
Pó branco

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BOCOUTURE está indicado para a melhoria temporária na aparência de linhas faciais superiores observadas em adultos com idade inferior a 65 anos, quando a gravidade destas linhas tem um impacto psicológico importante para o doente:

- linhas verticais, de intensidade moderada a grave, entre as sobrancelhas observadas com o sobrolho totalmente franzido (linhas de expressão glabellares) e/ou
- linhas periorbitais laterais observadas aquando do sorriso máximo, de intensidade moderada a grave (linhas pés de galinha) e/ou
- linhas horizontais na testa de intensidade moderada a grave observadas aquando de contração máxima

4.2 Posologia e modo de administração

Devido a diferenças unitárias no doseamento da atividade, as doses unitárias de BOCOUTURE não são permutáveis com as de outras preparações de toxina Botulínica do tipo A.

Ver secção 5.1 para informação detalhada sobre estudos clínicos comparativos com BOCOUTURE e complexo convencional de toxina Botulínica do tipo A (900 kD).

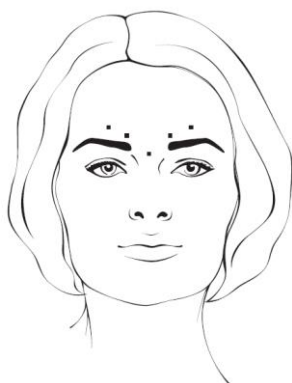
Geral

BOCOUTURE só pode ser administrado por médicos com as qualificações adequadas e com experiência comprovada na administração de toxina Botulínica do tipo A.

Posologia

Linhas verticais entre as sobrancelhas observadas com o sobrolho totalmente franzido (linhas de expressão glabellares)

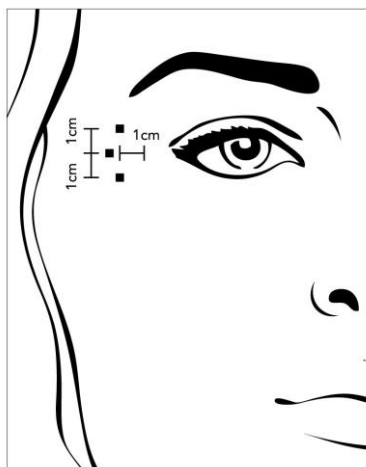
Após a reconstituição do BOCOUTURE a dose de 4 unidades é injetada em cada um dos 5 locais de injeção: duas injeções em cada músculo corrugador e uma injeção no músculo prócero, que correspondem à dose normalizada de 20 unidades. A dose pode ser aumentada pelo médico até 30 unidades, se necessário de acordo com as necessidades do doente, com pelo menos 3 meses de intervalo entre tratamentos.



A melhoria da gravidade das linhas verticais entre as sobrancelhas observadas com o sobrolho totalmente franzido (linhas de expressão glabellares) ocorre, regra geral, dentro de 2 a 3 dias com o efeito máximo observado ao dia 30. O efeito prolonga-se até 4 meses após a injeção.

Linhas periorbitais laterais observadas aquando do sorriso máximo (Linhas Pés de Galinha)

Após reconstituição do BOCOUTURE são injetadas 4 unidades bilateralmente em cada um dos três locais de administração. Uma injeção é feita aproximadamente 1 cm lateralmente da margem orbital. As outras duas injeções, cada uma, devem ser feitas aproximadamente 1 cm acima e abaixo da área de administração da primeira injeção.

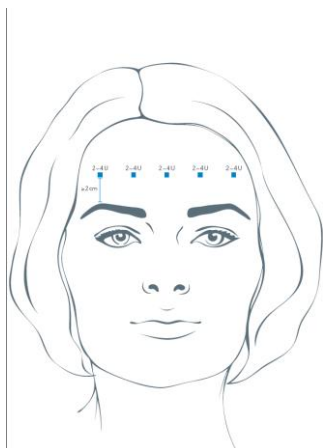


A dose padronizada total recomendada por tratamento é de 12 unidades por lado (numa dose total de 24 unidades).

A melhoria das linhas periorbitais laterais observadas aquando do sorriso máximo (linhas pés de galinha) ocorre vulgarmente nos primeiros 6 dias sendo o efeito máximo observado ao dia 30. O efeito prolonga-se até 4 meses após a injeção.

Linhas horizontais na testa observadas aquando de contração máxima

O intervalo de dose total recomendado é de 10 a 20 unidades de acordo com as necessidades individuais dos doentes, com um intervalo mínimo de 3 meses entre tratamentos. Após reconstituição do BOCOUTURE uma dose total de 10 unidades a 20 unidades é injetada no músculo frontal em cinco locais de injeção alinhados horizontalmente a pelo menos 2 cm acima do arco orbital. Por cada ponto de injeção, são aplicadas 2 unidades, 3 unidades ou 4 unidades, respetivamente.



A melhoria das linhas horizontais na testa observadas aquando da contração máxima, ocorre geralmente em 7 dias sendo o efeito máximo observado ao dia 30. O efeito prolonga-se até 4 meses após a injeção.

Todas as indicações

Se não ocorrer nenhum efeito do tratamento dentro de um mês após a injeção inicial, devem ser tomadas as seguintes medidas:

- Análise das causas da ausência de resposta, por exemplo dose demasiado baixa, técnica de injeção insatisfatória, possível desenvolvimento de anticorpos neutralizantes da neurotoxina
- Ajuste da dose tomando em conta a análise do insucesso do tratamento anterior,
- Reavaliação da adequação do tratamento com toxina Botulínica do tipo A,
- Se não tiver ocorrido qualquer reação adversa durante o tratamento inicial pode ser realizado um tratamento adicional cumprindo com o intervalo mínimo de três meses entre o tratamento inicial e a repetição.

Populações especiais

Existem dados clínicos limitados de estudos de fase 3 com BOCOUTURE em doentes com mais de 65 anos. Até existirem dados adicionais nesta faixa etária, BOCOUTURE não é recomendado para doentes com idade superior a 65 anos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de BOCOUTURE no tratamento das linhas verticais entre as sobrancelhas observadas com o sobrolho totalmente franzido, linhas periorbitais laterais observadas aquando do sorriso máximo e linhas horizontais na testa observados aquando contração máxima não foram estudadas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Assim, BOCOUTURE não é recomendado na população pediátrica.

Modo de administração

Todas as indicações

BOCOUTURE reconstituído destina-se a injeção intramuscular.

Após reconstituição, BOCOUTURE deve ser utilizado imediatamente e só pode ser utilizado para um tratamento por doente.

BOCOUTURE reconstituído é injetado utilizando uma agulha estéril fina (por exemplo agulha de calibre 30-33 gauge/ 0,20-0,30 mm de diâmetro/ 13 mm de comprimento). Recomenda-se um volume de injeção de aproximadamente de 0,04 a 0,1 ml por local de injeção.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração e sobre a eliminação dos frascos para injetáveis, consultar a secção 6.6.

Os intervalos entre tratamentos não devem ser inferiores a 3 meses. Se não houver resposta ao tratamento, ou se o efeito diminuir com injeções repetidas, devem ser utilizados métodos de tratamento alternativos.

Linhas verticais entre as sobrancelhas observadas com o sobrolho totalmente franzido (linhas de expressão glabellares)

Antes e durante a injeção, o dedo polegar ou o indicador devem ser utilizados para exercer uma pressão firme sob a órbita do olho a fim de prevenir a difusão da solução nesta região. O alinhamento superior e mediano da agulha deve ser mantido durante a injeção. Para reduzir o risco de blefaroptose, devem ser evitadas injeções próximas do elevador da pálpebra superior e na região craniana do músculo orbicular. Injeções no músculo corrugador devem ser realizadas na região mediana do músculo, e na região central do ventre muscular a pelo menos 1 cm da arcada óssea da cavidade ocular.

Linhas periorbitais laterais observadas aquando do sorriso máximo (Linhas Pés de Galinha)

A injeção deve ser intramuscular no músculo orbicular do olho, diretamente sob a derme para evitar a difusão de BOCOUTURE. Injeções muito próximas do músculo zigomático maior devem ser evitadas para prevenir ptose labial.

Linhas horizontais na testa observadas aquando contração máxima

Deve ser evitada a paralisação das fibras musculares inferiores injetando BOCOUTURE próximo do arco orbital, para reduzir o risco de ptose da sobrancelha.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doenças generalizadas da atividade muscular (por exemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton).
- Infecção ou inflamação no local de injeção proposto.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Antes da administração de BOCOUTURE, o médico deve familiarizar-se ele/ ela próprio(a) com a anatomia do doente e com quaisquer alterações da anatomia devido a intervenções cirúrgicas anteriores.

Devem ser tomados cuidados para garantir que BOCOUTURE não é injetado num vaso sanguíneo.

Deve ser tomado em consideração que as linhas horizontais na testa podem ser não só dinâmicas, mas também resultar da perda de elasticidade dérmica (por exemplo, associada ao envelhecimento ou lesão por exposição à luz). Neste caso, os doentes podem não responder aos produtos com toxina Botulínica.

BOCOUTURE deve ser usado com precaução:

- se existir qualquer tipo de doenças hemorrágicas
- em doentes que estejam a receber terapêutica anticoagulante ou a quaisquer outras substâncias que possam ter efeito anticoagulante.

Difusão local ou distante do efeito da toxina

Efeitos indesejáveis podem ocorrer de injeções mal posicionadas de neurotoxina Botulínica do tipo A que paralisam temporariamente grupos musculares adjacentes.

Têm sido relatados efeitos indesejáveis que podem estar relacionados com a difusão da toxina Botulínica do tipo A a localizações distantes do local de administração (ver secção 4.8).

Doentes tratados com doses terapêuticas podem sentir fraqueza muscular excessiva.

Os doentes ou prestadores de cuidados deverão ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos se ocorrerem perturbações da deglutição, da fala ou da respiração.

Alterações Neuromusculares Pré-existent

A injeção de BOCOUTURE não está recomendada em doentes com história aspiração ou disfagia.

BOCOUTURE deve ser utilizado com precaução:

- Em doentes com esclerose lateral amiotrófica

- Em doentes com outras doenças que causem disfunção neuromuscular periférica
- Em músculos alvo que apresentam fraqueza ou atrofia pronunciadas.

Reações de hipersensibilidade

Têm sido notificadas reações de hipersensibilidade com produtos com neurotoxina Botulínica do tipo A. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade grave (por exemplo reações anafiláticas) e/ ou reações de hipersensibilidade imediata, deve ser instituída terapêutica clínica adequada.

Formação de anticorpos

A administração de doses demasiado frequente pode aumentar o risco de formação de anticorpos que pode levar ao fracasso do tratamento (ver secção 4.2).

O potencial para formação de anticorpos pode ser minimizado pela injeção da dose mínima eficaz dada nos intervalos mínimos indicados entre injeções.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa.

Teoricamente, o efeito da neurotoxina Botulínica pode ser potenciado por antibióticos aminoglicosídicos ou por outros medicamentos que interferem com a transmissão neuromuscular, por exemplo, relaxantes musculares do tipo tubocurarina.

Portanto, a utilização concomitante de BOCOUTURE com aminoglicosídeos ou com espectinomicina exige precauções especiais. Os relaxantes musculares periféricos devem ser utilizados com precaução, se necessário reduzindo a dose inicial do relaxante ou utilizando uma substância de ação intermédia, tal como o vecurónio ou o atracúrio, em vez de substâncias com efeitos de longa duração.

As 4-Aminoquinoleínas podem diminuir o efeito de BOCOUTURE.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização da neurotoxina Botulínica do tipo A em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Portanto, BOCOUTURE não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário e a menos que o potencial benefício justifique o risco.

Amamentação

Não se sabe se a neurotoxina Botulínica do tipo A é excretada no leite humano. Portanto, BOCOUTURE não deve ser utilizado durante o aleitamento.

Fertilidade

Não existem dados clínicos decorrentes da utilização da neurotoxina Botulínica do tipo A. Não foram detetados efeitos adversos na fertilidade masculina ou feminina em coelhos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

BOCOUTURE tem efeitos ligeiros a moderados sobre a condução e utilização de máquinas. Doentes devem ser aconselhados que se acontecer astenia, fraqueza muscular, tonturas, alterações visuais ou

queda das pálpebras, devem evitar a condução ou realizar outras atividades potencialmente perigosas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Geralmente, observam-se efeitos indesejáveis na primeira semana após o tratamento que são de natureza temporária. Estes efeitos podem estar relacionados com a substância ativa, o procedimento de injeção ou ambos.

Efeitos indesejáveis independentemente da indicação

Efeitos indesejáveis relacionados com a aplicação

Dor localizada, inflamação, parastesia, hipostesia, sensação dolorosa, inchaço/edema, eritema, prurido, infecção localizada, hematoma, hemorragia e/ou equimoses podem estar relacionados com a injeção.

Dor relacionada com a agulha e/ou ansiedade podem resultar em respostas vasovagais, incluindo hipotensão sintomática transitória, náusea, acufenos e síncope.

Efeitos indesejáveis das substâncias da classe da toxina Botulínica do tipo A

Um efeito farmacológico esperado da toxina Botulínica do tipo A é a fraqueza muscular localizada. Blefaroptose, que poderá estar relacionada com a técnica de injeção, está associada ao efeito farmacológico de BOCOUTURE.

Difusão da toxina

Aquando do tratamento de outras indicações com toxinas Botulínicas, muito raramente, têm sido relatados efeitos indesejáveis relativos à difusão da toxina a localizações distantes do local de administração que resultam em sintomas consistentes com os efeitos de toxina Botulínica do tipo A (fraqueza muscular excessiva, disfagia e pneumonia por aspiração resultando, nalguns casos, em morte) (ver secção 4.4). Estes efeitos indesejáveis não podem ser totalmente excluídos da utilização de BOCOUTURE.

Reações de hipersensibilidade

Reações graves e/ou imediatas de hipersensibilidade foram notificadas raramente, incluindo anafilaxia, doença do soro, urticária, edema dos tecidos moles e dispneia. Algumas destas reações foram notificadas após a utilização isolada do complexo de toxina Botulínica do tipo A convencional, ou em combinação com agentes conhecidos por causar reações semelhantes.

Efeitos indesejáveis com base em experiência clínica

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis com Bocouture. As categorias das frequências são definidas como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

Linhas verticais entre sobrancelhas observadas com o sobrolho totalmente franzido (linhas de expressão glabellares)

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
<u>Infeções e infestações</u>	Bronquite, Nasofaringite, Sintomas gripais	Pouco frequentes
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>	Insónia	Pouco frequentes

<u>Doenças do sistema nervoso</u>	Cefaleias	Frequentes
<u>Afeções oculares</u>	Edema da pálpebra, Ptose palpebral, Visão desfocada	Pouco frequentes
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	Prurido, Nódulo na pele, Ptose da sobrancelha	Pouco frequentes
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>	Sinal de mefisto (elevação lateral da sobrancelha)	Frequentes
	Espasmo muscular, Câibras musculares, Assimetria facial (assimetria da sobrancelha)	Pouco frequentes
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	Hematoma no local da injeção, Dor no local da injeção (local), Sensibilidade, Fadiga, Desconforto (sensação de peso na pálpebra/ sobrancelha)	Pouco frequentes
<u>Vasculopatias</u>	Hematoma	Pouco frequentes

Linhas Periorbitais Laterais observadas aquando do sorriso máximo (Linhas Pés de Galinha)

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
<u>Afeções oculares</u>	Edema das pálpebras, Olho seco	Frequentes
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	Hematoma no local de injeção	Frequentes

Linhas Faciais Superiores

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
<u>Doenças do sistema nervoso</u>	Cefaleias	Muito frequentes
	Hipostesia	Frequentes
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	Hematoma no local de injeção, Dor no local de injeção, Eritema no local de injeção, Desconforto (sensação de peso da área frontal)	Frequentes
<u>Afeções oculares</u>	Ptose das pálpebras, olho seco	Frequentes
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	Ptose da sobrancelha	Frequentes
<u>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>	Assimetria facial, Sinal de mefisto (elevação lateral da sobrancelha)	Frequentes
<u>Doenças gastrointestinais</u>	Náusea	Frequentes

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram notificadas com frequência desconhecida para a utilização de Bocouture desde o lançamento no mercado, independentemente da indicação:

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
<u>Doenças do sistema imunitário</u>	reações de hipersensibilidade tais como inchaço, edema (também distante do local de injeção), eritema, prurido,

	erupção cutânea (local e generalizada) e dificuldade respiratória
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Atrofia muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sintomas tipo gripais

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas de sobredosagem:

Doses maiores de neurotoxina Botulínica do tipo A podem causar uma paralisia neuromuscular pronunciada, afastada do local de injeção com uma variedade de sintomas. Os sintomas podem consistir em fraqueza generalizada, ptose, diplopia, dificuldades respiratórias, dificuldade na fala, paralisia dos músculos respiratórios ou dificuldades na deglutição que podem resultar em pneumonia por aspiração.

Medidas a tomar no caso de sobredosagem:

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado clinicamente para sintomas de fraqueza muscular excessiva ou paralisia muscular. Pode ser necessário tratamento sintomático. Pode ser necessário suporte respiratório se ocorrer paralisia dos músculos respiratórios.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.3.2 Sistema Nervoso Central, Relaxantes Musculares, Ação periférica
Código ATC: M03AX01

A neurotoxina Botulínica do tipo A bloqueia a transmissão colinérgica na junção neuromuscular inibindo a libertação de acetilcolina. As terminações nervosas da junção neuromuscular deixam de responder aos impulsos nervosos, impedindo a secreção do neurotransmissor na placa motora (desinervação química). A recuperação da transmissão de impulsos é restabelecida através da formação de novas terminações nervosas e reconexões com as placas motoras.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação através do qual a toxina Botulínica do tipo A exerce os seus efeitos nas terminações nervosas colinérgicas pode ser descrito por um processo sequencial de quatro fases que inclui as seguintes fases:

- **Ligação:** A cadeia pesada da toxina Botulínica do tipo A liga-se com uma seletividade e afinidade excecionalmente elevadas a recetores que se encontram apenas nas terminações colinérgicas.
- **Internalização:** Constrição da membrana da terminação nervosa e absorção da toxina para dentro da terminação nervosa (endocitose).
- **Translocação:** O segmento amino-terminal da cadeia pesada da neurotoxina forma um poro na membrana da vesícula, a ligação dissulfito é clivada e a cadeia leve da toxina passa através do poro para o citosol.
- **Efeito:** Após a libertação da cadeia leve, esta cliva muito especificamente a proteína-alvo (SNAP 25) que é essencial para a libertação da acetilcolina.

A recuperação completa da função da placa motora/ transmissão de impulso após a injeção intramuscular ocorre normalmente num período de 3 a 4 meses, à medida que as terminações nervosas crescem e se tornam a ligar à placa motora.

Resultados dos ensaios clínicos

Linhas verticais entre sobrancelhas observadas com o sobrolho totalmente franzido (Linhas de Expressão Glabellares)

Um total de 994 pessoas com linhas glabellares moderadas a intensas associadas a franzir o sobrolho, participaram nos estudos com BOCOUTURE com a indicação de linhas glabellares associadas ao franzir do sobrolho. Destas, 169 (≥ 18 anos) foram tratadas com BOCOUTURE no “Main Period” do estudo principal de fase III em dupla ocultação, controlado com placebo e 236 foram tratadas na extensão aberta (OLEX) deste estudo. O sucesso do tratamento foi definido como “nenhum” ou “moderado” na avaliação da Escala de Severidade de Rugas Faciais de 4 pontos avaliada pelo investigador na semana 4 ao franzir máximo do sobrolho. O estudo demonstrou uma eficácia clínica relevante e estatisticamente significativa de 20 unidades de BOCOUTURE quando comparado com o placebo. A taxa de sucesso no seu geral foi de 51,5% no grupo com BOCOUTURE versus 0% no grupo com placebo. Não foi observado agravamento em nenhum doente tratado com BOCOUTURE no estudo principal. Estes resultados foram validados pelo maior número de respondedores no dia 30, de acordo com a Escala de Severidade de Rugas Faciais no franzir máximo do sobrolho avaliados pelo investigador e igualmente pelo próprio doente, mostrando uma proporção significativamente mais alta de respondedores nas pessoas às quais foi administrado 20 unidades de BOCOUTURE comparativamente ao placebo.

Uma análise de subgrupo mostrou que a eficácia em pessoas com idade superior a 50 anos é inferior quando comparado com pessoas mais jovens. Destas, 113 pessoas tinham 50 ou menos anos de idade e 56 pessoas tinham mais que 50 anos. A eficácia nos homens é inferior à das mulheres. Daqueles, 33 são homens e 136 são mulheres.

A equivalência terapêutica de BOCOUTURE em comparação com o produto comparador Vistabel/ Botox contendo o complexo de toxina Botulinica do tipo A, (onabotulinumtoxinA 900 kD), foi demonstrada em dois estudos (n=631), comparativos, prospetivos, multicêntricos, aleatorizados, duplamente cegos em dose única de 20 e 24 unidades, respetivamente. Os resultados dos estudos demonstraram que o BOCOUTURE e o comparador têm um perfil de eficácia e segurança similar em doentes com linhas de expressão glabellares moderadas a graves com franzir máximo do sobrolho, quando utilizado com uma taxa de conversão de dosagem de 1:1 (ver secção 4.2.).

A segurança a longo termo do tratamento de linhas de expressão glabellares com franzir máximo do sobrolho com doses repetidas (20 unidades) foi demonstrada num estudo de fase III durante um período de tratamento de até dois anos com até 8 ciclos de injeção consecutivos (MRZ 60201-0609, n=796).

Linhas Periorbitais Laterais observadas aquando do sorriso máximo (Linhas Pés de Galinha)

Num estudo de Fase III, 111 indivíduos com linhas periorbitais laterais moderadas a graves (linhas pés de galinha) observadas aquando do sorriso máximo foram tratados durante 1 ciclo com 12 unidades de BOCOUTURE ou placebo por lado (zona ocular direita/ esquerda) em comparação com esquemas de injeção de 3 pontos e 4 pontos. O sucesso do tratamento foi definido pela melhoria de pelo menos 1 ponto numa escala de 4 pontos avaliada por um avaliador independente na semana 4 utilizando fotografias digitais padronizadas tiradas aquando do sorriso máximo a cada zona ocular comparativamente com o estado basal. Ambos os esquemas de injeção de 3 pontos e 4 pontos evidenciaram superioridade comparativamente ao placebo. Para o esquema de injeção de 3 pontos, a taxa de sucesso foi de 69,9% no grupo com BOCOUTURE versus 21,4% no grupo com placebo, e para o esquema de injeção de 4 pontos foi de 68,7% versus 14,3%, respetivamente. Não foi observado nenhum agravamento em qualquer um dos doentes tratados com BOCOUTURE. Tal foi validado por um número maior de respondedores no Dia 30 de acordo com a escala de 4 pontos aquando do sorriso máximo por ambos o investigador e a avaliação dos doentes que mostra uma proporção significativamente maior de respondedores entre doentes que receberam 12 unidades de BOCOUTURE por área ocular comparativamente com o placebo.

Linhas Faciais Superiores

A eficácia e segurança de 54 a 64 unidades de BOCOUTURE no tratamento combinado de linhas faciais (linhas glabellares com franzir do sobrolho, linhas periorbitais laterais e linhas horizontais na testa) foram investigadas num estudo de fase III, controlado com placebo, que incluiu 156 indivíduos. Os respondedores foram definidos como sendo os doentes que têm uma pontuação de “nenhum” ou “moderado” na máxima contração tal como avaliado pelo investigador de acordo com a escala de 5 pontos da Escala Merz Aesthetics. A análise demonstrou diferenças estatisticamente significativas no tratamento, e taxas de respondedores mais altas no tratamento de linhas glabellares com o franzir do sobrolho, linhas periorbitais laterais e linhas horizontais na testa com o BOCOUTURE isoladamente bem como em todas as áreas de combinação: um total de 82,9% de indivíduos tratados com BOCOUTURE apresentaram resposta para as linhas glabellares com o franzir do sobrolho, enquanto nenhum dos indivíduos tratados com placebo foi respondedor. Para as linhas periorbitais laterais, foi observada resposta num total de 63,8% indivíduos tratados com BOCOUTURE comparativamente a 2,0% dos indivíduos tratados com placebo. Um total de 71,4% dos indivíduos tratados com BOCOUTURE apresentaram resposta para as linhas horizontais na testa, enquanto apenas um indivíduo tratado com placebo (2,0%) foi respondedor. Para todas as três áreas combinadas, a resposta foi reportada para a maioria dos indivíduos do grupo com BOCOUTURE (54,3%) e para nenhum dos indivíduos no grupo do placebo (0,0%).

A segurança e tolerabilidade de 54 a 64 unidades de BOCOUTURE a longo termo tem sido demonstrada num estudo de fase II, prospetivo, aberto e com dose repetida durante um período de tratamento superior a um ano com 4 ciclos consecutivos de injeção num total de 125 indivíduos com linhas faciais superiores moderadas a graves.

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação em submeter os resultados dos estudos com BOCOUTURE em todos os subconjuntos da população pediátrica no tratamento de rugas muscularmente induzidas (ver secção 4.2 para informação da utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais da substância ativa:

Não se realizaram estudos clássicos de cinética e distribuição com a neurotoxina Botulínica do tipo A visto que a substância ativa é administrada em quantidades muito pequenas (picogramas por injeção) e porque se liga de forma muito rápida e irreversível às terminações nervosas colinérgicas.

A toxina Botulínica do tipo A nativa é um complexo de peso molecular elevado que, além da toxina (150 kD), contém outras proteínas não tóxicas, como hemaglutininas e não hemaglutininas. Ao contrário das preparações convencionais contendo complexo toxina Botulínica do tipo A, BOCOUTURE contém toxina purificada (150 kD) uma vez que não contém proteínas complexantes e apresenta assim um baixo teor em proteínas estranhas. O teor em proteínas estranhas administrado é considerado um dos fatores para a falência secundária da terapêutica.

Demonstrou-se que a toxina Botulínica do tipo A, sofre um transporte axonal retrógrado após injeção intramuscular. Contudo, não se observou a passagem transsináptica retrógrada da neurotoxina Botulínica do tipo A ativa para o sistema nervoso central, em doses terapeuticamente relevantes.

A neurotoxina Botulínica do tipo A é endocitada, ligada a recetores, a nível das terminações nervosas antes de atingir o seu alvo (SNAP 25) e é depois degradada intracelularmente. As moléculas livres circulantes de neurotoxina Botulínica do tipo A que não se ligaram aos recetores pré-sinápticos das terminações nervosas colinérgicas serão fagocitadas ou pinocitadas e degradadas como qualquer outra proteína livre circulante.

Distribuição da substância ativa em doentes:

Não se realizaram estudos farmacocinéticos no ser humano com BOCOUTURE pelas razões acima descritas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de segurança farmacológica cardiovascular e intestinal.

Os resultados dos estudos de toxicidade de dose repetida levados a cabo para o BOCOUTURE em animais estavam maioritariamente relacionados com a sua ação farmacodinâmica i.e. atonia, paresia e atrofia do músculo injetado.

Não surgiram evidências de intolerabilidade local. Estudos de toxicidade reprodutiva com o BOCOUTURE, também não demonstraram quaisquer efeitos adversos na fertilidade feminina ou masculina em coelhos, nem efeitos diretos no desenvolvimento embrio-fetal ou pré e pós-natal em ratos e/ou coelhos. No entanto, a administração de BOCOUTURE a intervalos diferentes (diários ou menos frequentemente), nos estudos de embriotoxicidade em níveis de doses que apresentaram uma redução do peso corporal materno, aumentou o número de abortos em coelhos e um ligeiro decréscimo do peso corporal fetal em ratos. Não se pode presumir nestes estudos que a exposição sistémica contínua das mães durante a fase sensível (desconhecida) da organogénese constitua necessariamente um pré-requisito para a indução de efeitos teratogénicos.

Em conformidade, as margens de segurança com respeito à terapêutica clínica foram geralmente baixas em termos de elevadas doses clínicas.

Não se realizaram estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade com BOCOUTURE.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina humana
Sacarose

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, com exceção dos mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Solução reconstituída

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas entre 2°C e 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação em uso anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a menos que a reconstituição tenha sido efetuada em condições de assepsia controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis (Vidro tipo I) com rolha (bromobutilo) e com cápsula inviolável (alumínio). Embalagens com 1, 2, 3 ou 6 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

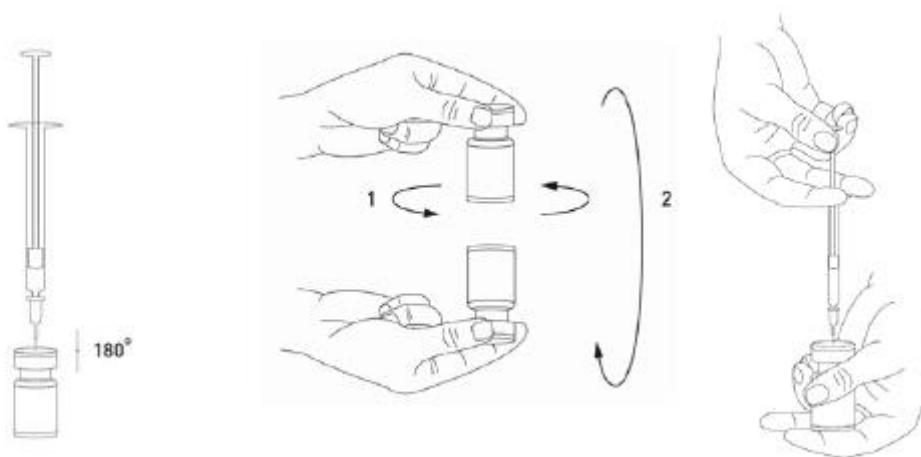
6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

BOCOUTURE é reconstituído antes da utilização com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para soluções injetáveis. A reconstituição e diluição deverão ser realizadas de acordo com as orientações das boas práticas clínicas, particularmente no que diz respeito à assepsia.

É uma boa prática reconstituir o conteúdo do frasco para injetáveis e preparar a seringa sobre toalhas de papel revestidas por plástico para captar quaisquer derrames. Deve ser aspirada para a seringa uma quantidade apropriada de solução de cloreto de sódio. Recomenda-se para reconstituição uma agulha curta com bisel de 20-27 gauge. Após introdução vertical da agulha, através da rolha de borracha, o solvente é injetado cuidadosamente no frasco para injetáveis, de forma a evitar a formação de espuma. O frasco para injetáveis deve ser eliminado se o vácuo não aspirar o solvente para o seu interior. Retirar a seringa do frasco para injetáveis e misturar BOCOUTURE com o solvente

agitando e invertendo/ virando cuidadosamente o frasco para injetáveis- não agitar vigorosamente. Se necessário, a agulha utilizada para reconstituição deve permanecer no frasco para injetáveis e a quantidade de solução necessária deve ser retirada com uma nova agulha estéril adequada para injeção.



BOCOUTURE reconstituído é uma solução límpida, incolor.

BOCOUTURE não deve ser utilizado se a solução reconstituída tiver um aspeto turvo ou contiver, por exemplo, flocos ou partículas.

As diluições possíveis para BOCOUTURE 50 e 100 unidades estão indicadas na tabela seguinte:

Dose resultante (em unidades por 0,1 ml)	Solvente adicionado (solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) para preparações injetáveis)	
	Frasco para injetáveis com 50 unidades	Frasco para injetáveis com 100 unidades
5 unidades	1 ml	2 ml
4 unidades	1,25 ml	2,5 ml

Toda a solução injetável que tiver sido conservada durante mais de 24 horas, assim como toda a solução injetável não utilizada devem ser eliminadas.

Procedimento a seguir para uma eliminação segura dos frascos para injetáveis, seringas e material usado

Quaisquer frascos para injetáveis não utilizados, solução remanescente no frasco para injetáveis e/ou seringas devem ser autoclavados. Como alternativa, os resíduos de BOCOUTURE podem ser inativados adicionando uma das seguintes soluções: etanol 70%, isopropanol 50%, SDS 0,1% (detergente aniónico), solução diluída de hidróxido de sódio (0,1N NaOH) ou uma solução diluída de hipoclorito de sódio (a pelo menos 0,1% NaOCl).

Após inativação os frascos para injetáveis, seringas e material não devem ser esvaziados e devem ser eliminados em recipientes apropriados de acordo com o localmente requerido.

Recomendações caso ocorra algum incidente durante o manuseamento de toxina Botulínica do tipo

A

- Qualquer derrame do produto deve ser limpo: utilizando material absorvente impregnado em qualquer uma das soluções acima descritas no caso de ser pó, ou com material absorvente e seco no caso de ser o produto já reconstituído.
- As superfícies contaminadas devem ser lavadas com material absorvente impregnado em qualquer uma das soluções acima descritas, e depois secas.
- Se o frasco para injetáveis estiver quebrado, proceder da forma acima descrita recolhendo cuidadosamente os pedaços de vidro partido e limpando o produto, evitando quaisquer cortes na pele.
- Se o produto entra em contacto com a pele, enxaguar abundantemente a área afetada com água.
- Se o produto entrar nos olhos, lave abundantemente com muita água ou com solução oftálmica de lavagem.
- Se o produto entrar em contacto com uma ferida, com pele lesada ou cortada, lave abundantemente com muita água e proceda de acordo com o procedimento médico tendo em consideração a dose injetada.

Estas instruções de manuseamento e eliminação devem ser rigorosamente seguidas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Alemanha
Telefone: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5309315– 1 unidade de pó para solução injetável, 50 unidades BOCOUTURE, frasco para injetáveis de vidro tipo I.

N.º de registo: 5378732– 2 unidades de pó para solução injetável, 50 unidades BOCOUTURE, frasco para injetáveis de vidro tipo I.

N.º de registo: 5708516 – 1 unidade de pó para solução injetável, 100 unidades BOCOUTURE, frasco para injetáveis de vidro tipo I.

N.º de registo: 5708524 – 2 unidades de pó para solução injetável, 100 unidades BOCOUTURE, frasco para injetáveis de vidro tipo I.

N.º de registo: 5708540 – 3 unidades de pó para solução injetável, 100 unidades BOCOUTURE, frasco para injetáveis de vidro tipo.

N.º de registo: 5708532 – 6 unidades de pó para solução injetável, 100 unidades BOCOUTURE, frasco para injetáveis de vidro tipo.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BOCOTURE 50 Unidades

Data da primeira autorização: 29 junho 2010

Data da última renovação: 15 Novembro 2016

BOCOTURE 100 Unidades

Data da primeira autorização: 17 março 2017

Data da última renovação: 23 Junho 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Dezembro de 2019