

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BOCOUTURE 50 unidades polvo para solución inyectable
BOCOUTURE 100 unidades polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

BOCOUTURE 50 unidades

Un vial contiene 50 unidades de toxina botulínica tipo A (150 kD), libre de proteínas complejantes*.

BOCOUTURE 100 unidades

Un vial contiene 100 unidades de toxina botulínica tipo A (150 kD), libre de proteínas complejantes*.

*Toxina botulínica tipo A, purificada de cultivos de *Clostridium Botulinum* (Cepa Hall).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable (polvo para inyectable)
Polvo blanco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

BOCOUTURE está indicado para la mejoría temporal en el aspecto de líneas faciales superiores en adultos menores de 65 años cuando la intensidad de estas líneas tiene un impacto psicológico importante para el paciente:

- líneas verticales del entrecejo moderadas a graves producidas en fruncimiento máximo (líneas glabellares) y/o
- líneas laterales periorbitales moderadas a graves producidas en máxima sonrisa (patas de gallo) y/o
- líneas frontales horizontales moderadas a graves producidas en máxima contracción

4.2. Posología y forma de administración

Debido a las diferencias en el ensayo de potencia, las unidades de dosis para BOCOUTURE no son intercambiables con las de otras preparaciones de toxina botulínica tipo A.

Para información detallada relativa a ensayos clínicos con BOCOUTURE en comparación con el complejo convencional de toxina botulínica de tipo A (900 kD), ver sección 5.1.

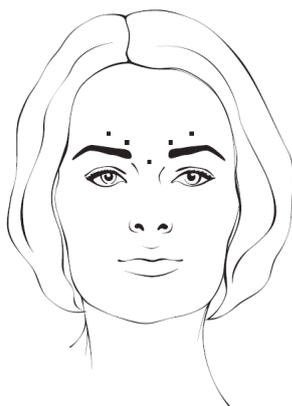
General

BOCOUTURE sólo puede ser administrado por médicos con la formación adecuada y con experiencia demostrada en la aplicación de toxina botulínica tipo A.

Posología

Líneas Verticales del Entrecejo producidas en máximo fruncimiento (Líneas Glabellares)

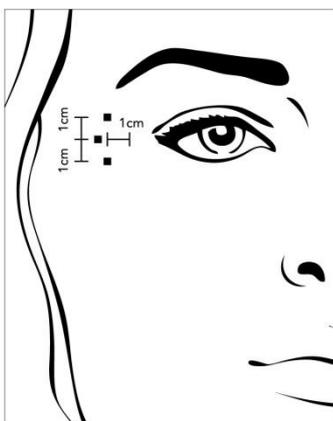
Después de la reconstitución de BOCOUTURE se inyecta una dosis de 4 unidades en cada uno de los 5 puntos de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procer, lo que corresponde a una dosis estándar de 20 unidades. La dosis puede ser incrementada por el médico, si las necesidades del paciente lo requieren, hasta un máximo de 30 unidades con al menos un intervalo de 3 meses entre tratamientos.



Se produce generalmente una mejoría en el aspecto de las líneas verticales del entrecejo producidas en máximo fruncimiento (líneas glabellares) a los 2 ó 3 días, observándose el efecto máximo en el día 30. El efecto dura hasta 4 meses después de la inyección.

Líneas Laterales Periorbitales producidas en máxima sonrisa (Patatas de Gallo)

Después de la reconstitución de BOCOUTURE se inyectan bilateralmente 4 unidades en cada uno de los 3 puntos de inyección. Se coloca una inyección aproximadamente a 1 cm del lateral del borde óseo orbital. Cada una de las otras dos inyecciones se debe colocar aproximadamente 1 cm por encima y por debajo del área de la primera inyección.

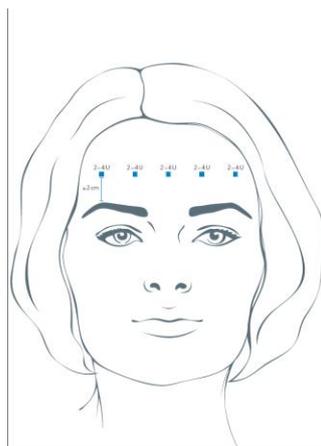


La dosis total estándar recomendada por tratamiento es 12 unidades por lado (dosis global total: 24 unidades).

Generalmente se produce una mejoría en las líneas laterales periorbitales producidas en máxima sonrisa (patas de gallo) en los primeros 6 días observándose el máximo efecto en el día 30. El efecto tiene una duración de hasta 4 meses después de la inyección.

Líneas Frontales Horizontales producidas en máxima contracción

El rango de dosis total recomendado es de 10 a 20 unidades de acuerdo a las necesidades individuales de los pacientes, con un intervalo mínimo de tres meses entre tratamientos. Después de la reconstitución de BOCOUTURE se inyecta una dosis total de 10 unidades a 20 unidades en el músculo frontal en cinco puntos de inyección alineados horizontalmente a una distancia de al menos 2 cm del borde orbital. Se aplican 2 unidades, 3 unidades o 4 unidades por punto de inyección, respectivamente.



La mejoría en las líneas horizontales frontales producidas en máxima contracción se observa generalmente en un plazo de 7 días con el efecto máximo observado el día 30. El efecto tiene una duración de hasta 4 meses después de la inyección.

Todas las indicaciones

Si no se observa ningún efecto del tratamiento al cabo de un mes después de la inyección inicial, se deberían tomar las siguientes medidas:

- Análisis de las razones para la ausencia de respuesta, p.e. dosis demasiado baja, técnica de inyección deficiente, posible desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la neurotoxina
- Ajuste de la dosis con respecto al análisis del fallo al tratamiento más reciente
- Revisión del tratamiento con neurotoxina botulínica tipo A como terapia más adecuada
- Si no se han producido reacciones adversas durante el tratamiento inicial, se puede realizar un ciclo de tratamiento adicional de acuerdo con el intervalo mínimo de 3 meses entre el inicial y la repetición del tratamiento.

Poblaciones especiales

Existen datos clínicos limitados de estudios de fase III de BOCOUTURE en pacientes mayores de 65 años de edad. Hasta que se disponga de más datos en este grupo de edad, no se recomienda el uso de BOCOUTURE en pacientes mayores de 65 años de edad.

Población pediátrica

No se han estudiado la seguridad y eficacia de BOCOUTURE para el tratamiento de las líneas verticales del entrecejo producidas en fruncimiento máximo, de las líneas periorbitales laterales producidas en máxima sonrisa y de las líneas frontales horizontales producidas en máxima contracción en niños y adolescentes menores de 18 años. No está recomendado, por tanto, el uso de BOCOUTURE en la población pediátrica.

Forma de administración

Todas las indicaciones

BOCOUTURE reconstituido se administra por vía intramuscular.

Después de la reconstitución, BOCOUTURE se debe utilizar inmediatamente y sólo puede ser utilizado para un tratamiento por paciente.

BOCOUTURE reconstituido se inyecta utilizando una aguja estéril fina (por ejemplo, de calibre 30-33 gauges/0,20-0,30 mm diámetro/13 mm longitud). Se recomienda un volumen de inyección de aproximadamente 0,04 a 0,1 ml por lugar de inyección.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración y para instrucciones sobre la eliminación de viales, ver sección 6.6.

Los intervalos entre tratamientos no deberían ser inferiores a 3 meses. Si el tratamiento fracasa o el efecto es menor después de inyecciones repetidas, se deberían utilizar métodos de tratamiento alternativos.

Líneas Verticales del Entrecejo producidas en máximo fruncimiento (Líneas Glabellares)

Antes y durante la inyección, se deben utilizar los dedos pulgar e índice para aplicar presión firmemente debajo del borde de la cuenca del ojo con el fin de impedir la difusión de la solución a esta región. Durante la inyección se debe mantener un alineamiento superior y medio de la aguja. Para reducir el riesgo de blefaroptosis deben evitarse las inyecciones cerca del elevador palpebral superior y de la porción craneal de la órbita ocular. Las inyecciones en el corrugador se deben realizar en la porción media del músculo y en la porción central del vientre muscular por lo menos 1 cm por encima del borde óseo de la cuenca del ojo.

Líneas Periorbitales Laterales producidas en máxima sonrisa (Patas de gallo)

La inyección se debe realizar por vía intramuscular en el músculo orbicular del ojo, directamente debajo de la dermis para evitar la difusión de BOCOUTURE. Se deben evitar las inyecciones muy próximas al músculo cigomático mayor para impedir la ptosis.

Líneas Frontales Horizontales producidas en máxima contracción

Se debe evitar la parálisis de las fibras musculares inferiores inyectando BOCOUTURE cerca del borde orbital para impedir la ptosis de la ceja.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Trastornos generalizados de la actividad muscular (por ejemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton).
- Infección o inflamación en el lugar propuesto para la inyección.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Antes de la administración de BOCOUTURE, el médico debe familiarizarse con la anatomía del paciente y cualquier alteración de la misma debida a procedimientos quirúrgicos previos.

Se debe tener cuidado para asegurar que no se inyecta BOCOUTURE en un vaso sanguíneo.

Se debe tomar en consideración que las líneas frontales horizontales pueden no ser sólo dinámicas sino también pueden resultar de la pérdida de elasticidad dérmica (por ejemplo, asociada al envejecimiento o al daño causado por la exposición al sol). En este caso, los pacientes pueden no responder al tratamiento con productos a base de toxina botulínica.

Se debe utilizar BOCOUTURE con precaución:

- si existen trastornos hemorrágicos de cualquier tipo
- en pacientes que reciben terapia anticoagulante u otras sustancias que podrían tener efecto anticoagulante

Diseminación local y distante del efecto de la toxina

Se pueden producir reacciones adversas por inyecciones mal colocadas de neurotoxina botulínica de tipo A que paralizan temporalmente grupos musculares próximos.

Se han notificado casos de reacciones adversas que podrían estar relacionados con la difusión de la toxina botulínica tipo A a lugares distantes al lugar de la inyección (ver sección 4.8).

Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular excesiva.

Se deberá informar a los pacientes o a los cuidadores que deben buscar inmediatamente ayuda médica en el caso de que se presenten alteraciones en la deglución, trastornos del habla o de la respiración.

Trastornos neuromusculares preexistentes

No se recomienda la inyección de BOCOUTURE para pacientes con historial de aspiración o disfagia.

BOCOUTURE debe emplearse con precaución:

- en pacientes que padecen esclerosis lateral amiotrófica
- en pacientes con otras enfermedades que produzcan disfunción neuromuscular periférica
- si los músculos que son objeto de la acción del medicamento muestran una debilidad o atrofia pronunciada.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con productos a base de neurotoxina botulínica tipo A. Si se producen reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas (por ejemplo, reacciones anafilácticas), se debe instituir terapia médica apropiada.

Formación de anticuerpos

La administración demasiado frecuente puede incrementar el riesgo de formación de anticuerpos, lo que puede conducir a un fracaso del tratamiento (ver sección 4.2).

El potencial para la formación de anticuerpos puede minimizarse inyectando la dosis menor efectiva administrada a los intervalos mínimos indicados entre inyecciones.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos.

En teoría, el efecto de la neurotoxina botulínica tipo A puede potenciarse por los antibióticos aminoglucósidos o por otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (por ejemplo, los relajantes musculares de tipo tubocurarina).

Por lo tanto, el empleo concomitante de BOCOUTURE con aminoglucósidos o espectinomicina requiere especial precaución. Los relajantes musculares periféricos deben usarse con precaución, reduciendo, si fuese necesario, la dosis inicial del relajante o empleando mejor una sustancia de acción intermedia como vecuronio o atracurio que relajantes con efectos más prolongados.

Las 4-Aminoquinolinas pueden reducir el efecto de BOCOUTURE.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre la utilización de la neurotoxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para seres humanos. Por tanto, no se debe utilizar BOCOUTURE durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario y que el beneficio potencial supere al posible riesgo.

Lactancia

Se desconoce si la neurotoxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna. Por lo tanto, BOCOUTURE no se debe usar durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos de la utilización de la neurotoxina botulínica tipo A. No se detectaron efectos adversos en la fertilidad masculina o femenina en conejos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BOCOUTURE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se debe aconsejar a los pacientes que si aparece astenia, debilidad muscular, mareo, trastornos de la visión o caída de párpados, deben abstenerse de conducir o realizar actividades potencialmente peligrosas.

4.8. Reacciones adversas

Por lo general, las reacciones adversas se observan en la primera semana después del tratamiento y son de naturaleza transitoria. Las reacciones adversas pueden estar relacionadas con la sustancia activa, el método de inyección o ambos.

Reacciones adversas independientes de la indicación

Reacciones adversas relacionadas con la aplicación

Pueden estar asociados con la inyección algunos efectos como dolor localizado, sensibilidad, inflamación, edema, eritema, prurito, infección localizada, hematoma, hemorragia y/o cardenales.

La ansiedad y/o el dolor relacionados con la aguja pueden dar lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática pasajera, náuseas, tinnitus y síncope.

Reacciones adversas relacionadas con la clase de sustancia, toxina botulínica tipo A

La debilidad muscular localizada es uno de los efectos farmacológicos esperados de la toxina botulínica de tipo A. La blefaroptosis, que puede ser causada por el método de inyección, se asocia con el efecto farmacológico de BOCOUTURE.

Diseminación de la toxina

Cuando se tratan otras indicaciones con toxina botulínica, se han reportado muy raramente efectos adversos relacionados con la diseminación de la toxina lejos del lugar de inyección para producir síntomas consistentes con los efectos de la toxina botulínica de tipo A (debilidad muscular excesiva, disfagia, neumonía por aspiración con un desenlace fatal en algunos casos) (ver sección 4.4). No se pueden descartar completamente estos efectos con el uso de BOCOUTURE.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado muy raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejido blando y disnea. Algunas de estas reacciones se han reportado después del uso del complejo convencional de toxina botulínica de tipo A, solo o en combinación con otros agentes que se sabe que causan reacciones similares.

Reacciones adversas de la experiencia clínica

Se ha informado de las siguientes reacciones adversas con BOCOUTURE. Las categorías de las frecuencias se definen a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

<i>Líneas Verticales del Entrecejo producidas en fruncimiento máximo (Líneas Glabellares) Sistema de Clasificación de Órganos</i>	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Bronquitis, nasofaringitis, síntomas	Poco frecuentes

	gripales	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
Trastornos oculares	Edema palpebral, ptosis del párpado, visión borrosa	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, nódulos en la piel, ptosis de la ceja	Poco frecuentes
Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)	Frecuentes
	Espasmos musculares, calambres musculares, asimetría facial (asimetría de la ceja)	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Hematoma en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de inyección, sensibilidad (local), fatiga, malestar (sensación de pesadez de la ceja/párpado)	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hematoma	Poco frecuentes

Líneas Laterales Periorbitales producidas en máxima sonrisa (Patatas de Gallo)

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos oculares	Edema palpebral, sequedad ocular	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Hematoma en el lugar de la inyección	Frecuentes

Líneas Faciales Superiores

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Hipoestesia	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Hematoma en el lugar de inyección, dolor en el lugar de aplicación, eritema en el lugar de inyección, malestar (sensación de pesadez en el área frontal)	Frecuentes
Trastornos oculares	Ptosis palpebral, sequedad ocular	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Ptosis de la ceja	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Asimetría facial, efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes

Experiencia después de la comercialización

Se notificaron las siguientes reacciones adversas sin frecuencia conocida para el uso de BOCOUTURE desde su lanzamiento, independiente de la indicación:

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad como hinchazón, edema (también distante del lugar de la inyección), eritema, prurito, sarpullido (local y generalizado) y dificultad para respirar
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Atrofia muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la inyección	Síntomas gripales

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas de sobredosis:

Las dosis aumentadas de neurotoxina botulínica tipo A pueden causar una parálisis neuromuscular pronunciada lejos del lugar de inyección con una variedad de síntomas. Estos pueden consistir en debilidad general, ptosis, diplopía, dificultades para respirar, dificultades en el habla, parálisis de los músculos respiratorios o dificultades en la deglución que pueden dar lugar a una neumonía por aspiración.

Medidas a tomar en casos de sobredosis:

En caso de sobredosis, debe monitorizarse médicamente al paciente por si aparecen signos de debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. Puede ser necesario un tratamiento sintomático. Si se produce una parálisis de los músculos respiratorios, pueden resultar necesarias medidas de apoyo respiratorio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros relajantes musculares, agentes de acción periférica, código ATC: M03AX01

La neurotoxina botulínica tipo A bloquea la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular, mediante la inhibición de la liberación de acetilcolina. Las terminaciones nerviosas de la unión neuromuscular dejan de responder a los impulsos nerviosos y se impide la secreción del neurotransmisor (denervación química) en las placas motoras. La transmisión de los impulsos se reestablece mediante la formación de nuevas terminaciones nerviosas y la reconexión con las placas terminales motoras.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción mediante el cual la neurotoxina botulínica tipo A ejerce su acción sobre las terminaciones nerviosas colinérgicas puede describirse mediante un proceso secuencial de cuatro pasos, que incluye las siguientes etapas:

- Unión: La cadena pesada de la neurotoxina botulínica tipo A se une con una selectividad y afinidad excepcionalmente altas a los receptores que sólo se encuentran en las terminaciones colinérgicas.
- Internalización: Constricción de la membrana de la terminación nerviosa y absorción de la toxina en la terminación nerviosa (endocitosis).
- Translocación: El segmento amino-terminal de la cadena pesada de la neurotoxina forma un poro en la membrana de la vesícula, se escinde el enlace disulfuro y la cadena ligera de la neurotoxina pasa a través del poro al citosol.
- Efecto: Después de la liberación de la cadena ligera, se une muy específicamente a la proteína diana (SNAP 25) que es esencial para la liberación de la acetilcolina.

Normalmente, la recuperación completa de la función de la placa motora/transmisión del impulso tras la inyección intramuscular se produce después de 3-4 meses, a medida que las terminaciones nerviosas se desarrollan y vuelven a conectarse a la placa terminal motora.

Resultados de los estudios clínicos

Líneas Verticales del Entrecejo producidas en fruncimiento máximo (Líneas Glabulares)

En los estudios con BOCOUTURE para la indicación glabellar participaron un total de 994 sujetos con líneas glabellares moderadas a graves en fruncimiento máximo. De ellos, 169 sujetos (≥ 18 años) fueron tratados con BOCOUTURE en la etapa principal del estudio pivotal de Fase III, doble-ciego, controlado con placebo y 236 sujetos fueron tratados en la etapa de extensión abierta (OLEX) de ese estudio. Se definió el éxito del tratamiento como una evaluación de “ninguna” o “leve” de la escala de Arrugas Faciales de 4 puntos valorada por el investigador en la cuarta semana en fruncimiento máximo. El estudio demostró una eficacia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de 20 unidades de BOCOUTURE en comparación con el placebo. La tasa de éxito global fue del 51,5% en el grupo de BOCOUTURE frente al 0% en el grupo de placebo. No se observó empeoramiento en ningún paciente tratado con BOCOUTURE en el estudio pivotal. Esto fue confirmado por el mayor número de respondedores en el día 30 en fruncimiento máximo de acuerdo con la Escala de Arrugas Faciales, tanto por la evaluación del investigador como por la del paciente, mostrando una proporción significativamente mayor de respondedores entre los pacientes que recibieron 20 unidades de BOCOUTURE en comparación con el placebo.

El análisis de subgrupos mostró que la eficacia en pacientes mayores de 50 años es menor en comparación con pacientes más jóvenes. De ellos, 113 sujetos tenían 50 o menos años y 56 sujetos eran mayores de 50 años. La eficacia en hombres es inferior que en mujeres. De ellos, 33 sujetos eran hombres y 136 eran mujeres.

Se ha demostrado equivalencia terapéutica de BOCOUTURE en comparación con el producto comparador Vistabel/Botox que contiene el complejo de toxina botulínica de tipo A, onabotulinumtoxin A (900kD), en dos ensayos ($n= 631$) comparativos, prospectivos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego de dosis única (20 y 24 unidades, respectivamente) . Los resultados del estudio demuestran que BOCOUTURE y el producto comparador tienen un perfil similar de eficacia y seguridad en pacientes con líneas glabellares fruncidas moderadas a graves cuando se utilizan con un ratio de conversión de dosis de 1:1 (ver sección 4.2).

Se ha demostrado la seguridad a largo plazo en tratamientos de dosis repetidas (20 unidades) de las líneas glabellares fruncidas en un estudio fase III durante un periodo de tratamiento de hasta 2 años con hasta 8 ciclos de inyección consecutivos (MRZ 60201-0609, $n=796$). [Rzany et al., 2013].

Líneas Laterales Periorbitales producidas en máxima sonrisa (Patatas de Gallo)

En un estudio de fase III, 111 sujetos con líneas periorbitales laterales moderadas a graves fueron tratados durante 1 ciclo con 12 unidades de BOCOUTURE o placebo por lado (área del ojo derecho/izquierdo) comparando esquemas de inyección de 3 puntos y de 4 puntos. Se definió el éxito del tratamiento como una mejoría de al menos 1 punto en la escala de 4 puntos valorada por un evaluador independiente en la semana 4 usando fotografías digitales estandarizadas tomadas en sonrisa máxima para cada área del ojo comparada con el estado basal. Tanto el esquema de inyección de 3 puntos como el de 4 puntos demostraron superioridad respecto al placebo. Para el esquema de 3 puntos, la tasa de éxito fue 69,9% en el grupo de BOCOUTURE vs. 21,4% en el grupo de placebo, y para el esquema de inyección de 4 puntos, 68,7% vs. 14,3%, respectivamente. No se observó empeoramiento en ningún paciente tratado con BOCOUTURE. Esto fue validado por el número más alto de pacientes que respondieron en el día 30 de acuerdo con la escala de 4 puntos en máxima sonrisa por ambas evaluaciones del investigador y del paciente, mostrando una proporción significativamente más alta de respondedores entre los pacientes que recibieron 12 unidades de BOCOUTURE por área del ojo en comparación con placebo.

Líneas Faciales Superiores

La eficacia y seguridad de 54 a 64 unidades de BOCOUTURE en el tratamiento combinado de las líneas faciales superiores (líneas glabellares, líneas periorbitales laterales y líneas frontales horizontales) fueron investigadas en un estudio de fase III controlado con placebo en el que participaron 156 sujetos. Los respondedores fueron definidos como pacientes con una puntuación de “ninguna” o “leve” en contracción máxima valorada por el investigador de acuerdo a la escala de Merz Aesthetics de 5 puntos. El análisis demostró diferencias de tratamiento estadísticamente significativas y tasas altas de respondedor con BOCOUTURE en el tratamiento de las líneas glabellares, líneas periorbitales laterales y líneas frontales horizontales por separado y en el tratamiento de todas las áreas combinadas.

Un total de 82,9% de sujetos tratados con BOCOUTURE mostró respuesta para las líneas glabellares, mientras que ninguno de los sujetos tratados con placebo respondió. Para las líneas periorbitales laterales, se observó respuesta para un total de 63,8% de los sujetos tratados con BOCOUTURE frente a 2,0% de los tratados con placebo. Un total de 71,4% de los sujetos tratados con BOCOUTURE mostró respuesta para las líneas frontales horizontales, mientras que sólo uno de los tratados con placebo (2,0%) respondió. Para las tres áreas combinadas, se reportó respuesta para la mayoría de los sujetos del grupo de BOCOUTURE (54,3%) y para ninguno de los sujetos del grupo placebo (0,0%).

Se ha demostrado la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de 54 a 64 unidades de BOCOUTURE en un estudio prospectivo, abierto, de dosis repetidas de fase III durante un período de tratamiento de más de un año con 4 ciclos de inyección consecutivos para un total de 125 sujetos con líneas faciales superiores moderadas a severas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con BOCOUTURE en todos los grupos de población pediátrica en el tratamiento de las arrugas inducidas por el músculo (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales de la sustancia activa

No pueden realizarse estudios cinéticos y de distribución clásicos con la neurotoxina botulínica tipo A porque la sustancia activa se aplica en cantidades muy pequeñas (picogramos por inyección) y porque se une rápida e irreversiblemente a las terminaciones nerviosas colinérgicas.

La toxina botulínica nativa de tipo A es un complejo de alto peso molecular que, además de la neurotoxina (150 kD), contiene otras proteínas no tóxicas, como hemaglutininas y no hemaglutininas. A diferencia de las preparaciones convencionales que contienen el complejo de toxina botulínica tipo A, BOCOUTURE contiene neurotoxina pura (150 kD), ya que carece de proteínas complejantes y por tanto tiene un contenido bajo de proteína extraña. La cantidad de proteína extraña está considerada como uno de los factores para el fracaso secundario al tratamiento. Se ha demostrado que la neurotoxina botulínica tipo A sufre un transporte axonal retrógrado después de la inyección intramuscular. Sin embargo, no se ha encontrado el pasaje trans-sináptico retrógrado de la neurotoxina botulínica tipo A en el sistema nervioso central a dosis terapéuticamente relevantes.

La neurotoxina botulínica tipo A unida a los receptores sufre un proceso de endocitosis en la terminación nerviosa antes de llegar a su destino (SNAP 25) y después se degrada intracelularmente. Las moléculas de neurotoxina botulínica tipo A que circulan libres, que no se han unido a los receptores presinápticos de las terminaciones nerviosas colinérgicas sufren un proceso de fagocitosis o pinocitosis, y se degradan como cualquier otra proteína que circule libremente.

Distribución de la sustancia activa en los pacientes

Por las razones explicadas en el apartado anterior, no se han realizado estudios farmacocinéticos de BOCOUTURE en seres humanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad cardiovascular e intestinal.

Los resultados de toxicidad sistémica derivados de los estudios de toxicidad a dosis repetidas de BOCOUTURE en animales están principalmente relacionados con su acción farmacodinámica, como por ejemplo, atonía, parálisis y atrofia del músculo inyectado.

No se han observado signos de intolerancia local. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con BOCOUTURE no mostraron efectos tóxicos sobre la fertilidad en conejos macho o hembra ni efectos directos sobre el desarrollo embrionario o sobre el desarrollo pre y post natal en ratas y/o conejos. Sin embargo, la administración de BOCOUTURE a diferentes intervalos (diarios o menos frecuentemente) en estudios de embriotoxicidad, a niveles de dosis que presentaron reducción del peso corporal materno, aumentó el número de abortos en conejos y disminuyó ligeramente el peso corporal fetal en ratas. No se puede asumir en estos estudios una exposición sistémica continua de las madres durante la fase sensible (desconocida) de la organogénesis lo cual es un requisito previo para la inducción de efectos teratogénicos. Del mismo modo, los márgenes de seguridad con respecto a la terapia clínica fueron generalmente bajos si consideramos dosis clínicas altas.

No se han realizado estudios de genotoxicidad o potencial carcinogénico con BOCOUTURE .

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Albúmina humana
Sacarosa

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años

Solución reconstituida:

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas, a una temperatura de 2°C a 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas de 2°C a 8°C, a no ser que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial (vidrio de tipo 1), con un tapón (goma de bromobutilo), y precinto de seguridad (aluminio).

Envases de 1, 2, 3 ó 6 viales.

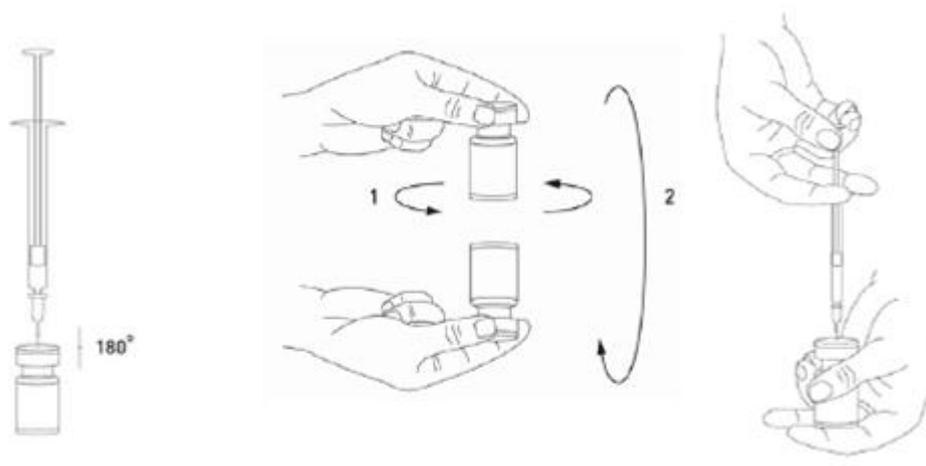
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución

Se reconstituye BOCOUTURE antes de usar con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección. La reconstitución y la dilución deben realizarse de acuerdo con las normas de buenas prácticas clínicas, en particular para garantizar la asepsia.

Se recomienda llevar a cabo la reconstitución del vial y la preparación de la jeringa sobre toallas de papel con recubrimiento plástico para recoger posible material vertido. Con una jeringa, se extrae una cantidad adecuada de solución de cloruro de sodio. Se recomienda una aguja de bisel corto de calibre 20-27 G (gauges) para la reconstitución. Después de la inserción vertical de la aguja a través del tapón de goma, se inyecta el solvente con cuidado en el vial con el fin de evitar la formación de espuma. El vial debe desecharse si el vacío no aspira el disolvente hacia el interior del vial. Retirar la jeringa del vial y mezclar BOCOUTURE con el solvente removiendo suavemente e invirtiendo/volteando el vial, no agitar con fuerza. Si fuese necesario, la aguja utilizada para la reconstitución debe permanecer en el vial y se debe extraer la cantidad requerida de solución con una nueva jeringa estéril adecuada para la inyección.



BOCOUTURE reconstituido es una solución transparente e incolora.

No debe usarse BOCOUTURE si la solución reconstituida tiene un aspecto turbio o si contiene material floculado o partículas.

Las posibles diluciones para BOCOUTURE 50 y 100 unidades se indican en la siguiente tabla:

Dosis resultante (en unidades por 0,1 ml)	Solvente añadido (cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección)	
	Vial con 50 unidades	Vial con 100 unidades
5 unidades	1 ml	2 ml
4 unidades	1,25 ml	2,5 ml

Deberá desecharse cualquier solución inyectable que se haya conservado durante más de 24 horas y cualquier solución inyectable sin usar.

Procedimiento a seguir para una eliminación segura de viales, jeringas y materiales utilizados

Cualquier vial no usado o solución restante en el vial y/o jeringas deben ser sometidos a autoclave. Alternativamente, el BOCOUTURE restante puede ser inactivado añadiendo una de las siguientes soluciones: etanol 70%, isopropanol 50%, SDS (detergente aniónico) 0,1%, solución de hidróxido de sodio diluida (NaOH 0,1 N) o solución de hipoclorito de sodio diluida (NaOCl al menos 0, 1%).

Después de la inactivación, los viales, jeringas y materiales utilizados no deben vaciarse, sino que se deben desechar en contenedores apropiados y ser eliminados de acuerdo con los procedimientos locales.

Recomendaciones ante cualquier incidente que pueda producirse durante la manipulación con toxina botulínica tipo A

- Se debe limpiar cualquier resto del producto, ya sea usando material absorbente impregnado con cualquiera de las soluciones mencionadas anteriormente en caso del polvo, o con material absorbente seco, si se trata del producto reconstituido.
- Las superficies contaminadas se deben limpiar con material absorbente empapado en cualquiera de las soluciones anteriores y secar posteriormente.
- Si se rompe un vial, proceda como se menciona anteriormente, recogiendo con cuidado los pedazos de vidrio rotos y limpiando el producto vertido, evitando cortes en la piel.
- Si el producto entra en contacto con la piel, enjuague el área afectada con abundante agua.
- Si el producto entra en contacto con los ojos, enjuague con abundante agua o con una solución oftálmica de lavado.
- Si el producto entra en contacto con una herida, corte o piel no intacta, enjuague con abundante agua y tome las medidas médicas apropiadas de acuerdo a la dosis inyectada.

Estas instrucciones de uso, manipulación y eliminación deben seguirse estrictamente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BOCOUTURE 50: 72709
BOCOUTURE 100: 81177

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

BOCOUTURE 50:
Fecha de la primera autorización: 1 Octubre 2010
Fecha de la última renovación: 10 Junio 2015

BOCOUTURE 100:
Fecha de la primera autorización: 16 Diciembre 2016
Fecha de la última renovación: 29 Abril 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2020