

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BOCOUTURE 50 unités poudre pour solution injectable
BOCOUTURE 100 unités poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

BOCOUTURE 50 unités

1 flacon contient 50 unités de toxine botulinique de type A (150 kD), sans protéines complexantes*.

BOCOUTURE 100 unités

1 flacon contient 100 unités de toxine botulinique de type A (150 kD), sans protéines complexantes*.

* *Toxine botulinique de type A purifiée à partir de cultures de Clostridium botulinum (souche Hall)*

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (poudre pour injection)
Poudre blanche

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BOCOUTURE est indiqué dans la correction temporaire de l'apparence des rides supérieures du visage chez les adultes de moins de 65 ans, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important chez le patient :

- rides verticales intersourcilières modérées à sévères observées au maximum du froncement (rides glabellaires) et/ou
- rides latérales périorbitaires modérées à sévères observées au maximum du sourire (rides de la patte d'oie) et/ou
- rides horizontales du front modérées à sévères observées à la contraction maximale

4.2 Posologie et mode d'administration

En raison de différences d'unités de tests d'activité, les unités de BOCOUTURE ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxine botulinique de type A.

Pour une information détaillée sur les études cliniques comparant BOCOUTURE à la toxine botulinique de type A conventionnelle (900 kD), voir rubrique 5.1.

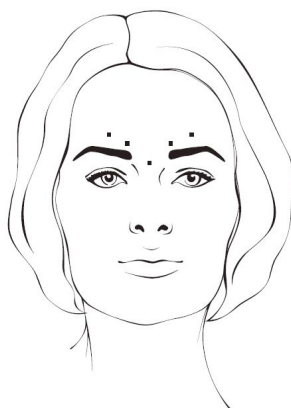
En général

BOCOUTURE ne peut être administré que par des médecins ayant les qualifications adéquates et l'expérience nécessaire de l'utilisation de la toxine botulinique de type A.

Posologie

Rides verticales intersourcilières observées au maximum du froncement (rides glabellaires)

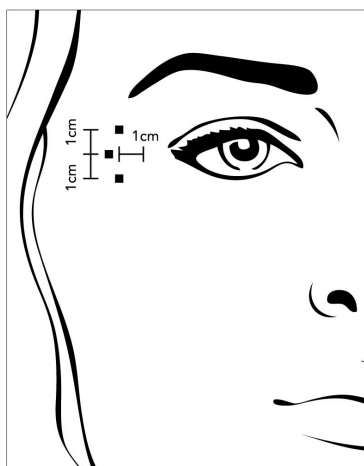
Après reconstitution de BOCOUTURE, une dose de 4 unités est injectée dans chacun des 5 sites d'injection: 2 injections dans chaque muscle corrugator et une injection dans le muscle procerus, soit une dose standard de 20 unités. Le médecin peut augmenter cette dose selon les besoins individuels du patient jusqu'à 30 unités. Un délai d'au moins 3 mois doit être respecté entre les traitements.



Une amélioration des rides verticales intersourcilières observées au maximum du froncement (rides glabellaires) est généralement observée en 2 à 3 jours, l'effet maximal étant observé au 30ème jour. L'effet persiste jusqu'à 4 mois après l'injection.

Rides latérales périorbitaires observées au maximum du sourire (rides de la patte d'oie)

Après reconstitution de BOCOUTURE, 4 unités sont injectées bilatéralement dans chacun des 3 différents sites d'injection. Une injection est réalisée à environ 1 cm du rebord orbitaire en position latérale. Les deux autres injections sont réalisées à environ 1 cm au-dessus et au-dessous du 1er point d'injection.

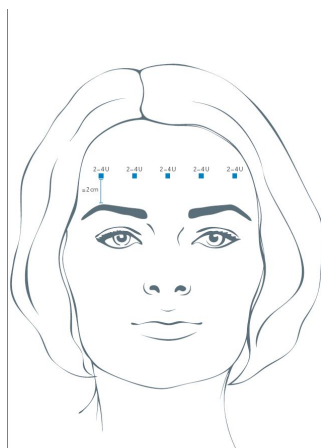


La dose totale standard recommandée par séance d'injection est de 12 unités par côté (soit une dose standard globale de 24 unités).

Une amélioration des rides latérales périorbitaires observées au maximum du sourire (rides de la patte d'oie) est observée la plupart du temps au cours des 6 premiers jours avec un effet maximal au 30ème jour. L'effet persiste jusqu'à 4 mois après l'injection.

Rides horizontales du front observées à la contraction maximale

La dose totale recommandée est de 10 à 20 unités en fonction des besoins individuels des patients, avec un intervalle d'au moins 3 mois entre les traitements. Après reconstitution de BOCOUTURE, une dose totale de 10 à 20 unités est injectée dans le muscle frontal dans cinq sites d'injection alignés horizontalement au moins 2 cm au-dessus du rebord orbitaire. 2 unités, 3 unités ou 4 unités sont appliquées par point d'injection, respectivement.



Une amélioration des rides horizontales du front observées à la contraction maximale est généralement observée dans les 7 jours, l'effet maximal étant observé au 30ème jour. L'effet persiste jusqu'à 4 mois après l'injection.

Toutes les indications

Si aucun effet du traitement se produit endéans un mois après l'injection initiale, les mesures suivantes doivent être prises:

- Analyse des causes de non-réponse, par exemple dose insuffisante, mauvaise technique d'injection, développement éventuel d'anticorps neutralisant la neurotoxine
- Ajustement de la dose, en tenant compte de l'analyse de l'échec le plus récent du traitement
- Réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulinique de type A
- En l'absence d'effets indésirables lors du traitement initial, pratiquer un traitement additionnel en respectant un intervalle minimal de 3 mois entre le traitement initial et le suivant.

Populations spéciales

Les données d'études cliniques de phase 3 avec BOCOUTURE chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées. Jusqu'à ce que plus de données soient disponibles dans ce groupe d'âge, BOCOUTURE n'est pas recommandé chez des patients de plus de 65.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BOCOUTURE pour le traitement des rides verticales intersourcilières observées au maximum du froncement, des rides latérales périorbitaires observées au maximum du sourire et les rides horizontales du front modérées à sévères observées à la contraction maximale n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. BOCOUTURE n'est donc pas recommandé chez la population pédiatrique.

Mode d'administration

Toutes les indications

Le BOCOUTURE reconstitué est destiné à être injecté par voie intramusculaire.

Après reconstitution, BOCOUTURE doit être immédiatement utilisé et ne peut être utilisé qu'à traiter un seul patient au cours d'une même séance.

Le BOCOUTURE reconstitué doit être injecté à l'aide d'une aiguille stérile fine (p. ex. : aiguille de 30-33 gauge/0,20-0,30 mm de diamètre/13 mm de longueur). Un volume d'injection d'approximativement 0,04 à 0,1 ml par site d'injection est recommandé.

Pour les instructions sur la reconstitution du médicament avant l'administration et les instructions pour l'élimination des flacons, voir rubrique 6.6.

Les intervalles entre deux sessions de traitement ne doivent pas être inférieurs à 3 mois. En cas d'échec thérapeutique ou de diminution de l'effet après des injections répétées, il convient d'envisager d'autres alternatives thérapeutiques.

Rides verticales intersourcilières observées au maximum du froncement (rides glabellaires)

Avant et pendant l'injection, le pouce ou l'index doivent être fermement placés sous le rebord orbitaire afin d'éviter la diffusion de la solution dans cette région. L'aiguille doit être orientée vers le haut et vers la ligne médiane pendant l'injection. Afin de réduire le risque de ptose, les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure et dans la portion crânienne du muscle orbiculaire doivent être évitées. Les injections dans le muscle corrugator doivent être effectuées dans la partie médiane de ce muscle et dans la partie centrale du ventre du muscle à au moins 1 cm au-dessus du bord osseux de l'orbite de l'œil.

Rides latérales périorbitaires observées au maximum du sourire (rides de la patte d'oie)

Pour éviter la diffusion de BOCOUTURE, les injections doivent être réalisées par voie intramusculaire au niveau des muscles orbiculaires, directement sous le derme. Les injections trop proches du muscle zygomatique majeur doivent être évitées de manière à prévenir une ptose de la lèvre.

Rides horizontales du front observées à la contraction maximale

La paralysie des fibres musculaires inférieurs en injectant BOCOUTURE près du rebord orbitaire doit être évitée afin de réduire le risque de ptose du sourcil.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Troubles généralisés de l'activité musculaire (p. ex. : myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton)
- Infection ou inflammation au site d'injection proposé

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En général

Avant toute administration de BOCOUTURE, le médecin doit se familiariser à l'anatomie du patient et à toute modification de l'anatomie consécutive à des traitements chirurgicaux antérieurs.

Des précautions doivent être prises afin de s'assurer que BOCOUTURE n'est pas injecté dans un vaisseau sanguin.

Il doit être pris en considération que les rides horizontales du front peuvent non seulement être dynamiques, mais peuvent également résulter de la perte d'élasticité cutanée (p. ex. associée au vieillissement ou photovieillissement). Dans ce cas, les patients peuvent ne pas répondre aux produits à base de toxine botulinique.

BOCOUTURE doit être utilisé avec précaution :

- si des troubles hémorragiques existent, quels qu'ils soient
- chez les patients recevant un traitement anticoagulant ou d'autres substances susceptibles d'avoir un effet anticoagulant.

Diffusion locale ou à distance de la toxine

Des effets indésirables peuvent se produire suite à une injection de neurotoxine botulinique de type A mal ciblée, paralysant temporairement des groupes de muscles situés à proximité.

Des effets indésirables pouvant être liés à la diffusion de la toxine botulinique de type A à distance du site d'injection ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Les patients traités à dose thérapeutique peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive.

Les patients et leur entourage doivent être avertis de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de troubles de la déglutition, de l'élocution ou de troubles respiratoires.

Troubles neuromusculaires pré-existants

L'injection de BOCOUTURE n'est pas recommandée chez des patients ayant des antécédents d'aspiration ou de dysphagie.

BOCOUTURE doit être utilisé avec précaution:

- chez les patients souffrant de sclérose latérale amyotrophique
- chez les patients présentant d'autres troubles entraînant un dysfonctionnement neuromusculaire périphérique
- dans les muscles cibles qui présentent une faiblesse prononcée ou une atrophie.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec les produits à base de neurotoxine botulinique de type A. En cas de réaction d'hypersensibilité grave (p. ex. réaction anaphylactique) et/ou immédiate, un traitement médical approprié doit être instauré.

Formation d'anticorps

Des doses trop fréquentes peuvent augmenter le risque de formation d'anticorps susceptibles d'induire un échec au traitement (voir rubrique 4.2).

La formation potentielle d'anticorps peut être minimisée par injection de la plus petite dose efficace, donnée aux intervalles minimaux entre injections.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

En théorie, l'effet de la neurotoxine botulinique peut être potentialisé par les aminosides ou par d'autres médicaments qui bloquent la transmission neuromusculaire, tels que les myorelaxants de type tubocurarine.

Par conséquent, l'administration concomitante de BOCOUTURE avec des aminosides ou de la spectinomycine doit être effectuée avec prudence. Les myorelaxants périphériques sont à utiliser avec précaution ; au besoin en diminuant leur dose de départ ou en utilisant une substance à action intermédiaire comme le vécuronium ou l'atracurium plutôt que des substances ayant des effets prolongés.

Les Amino-4-quinoléines peuvent réduire l'effet de BOCOUTURE.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation de la neurotoxine botulinique de type A chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Par conséquent, BOCOUTURE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue et si le bénéfice potentiel justifie le risque.

Allaitement

Il n'est pas connu si la neurotoxine botulinique de type A est excrétée dans le lait humain. Par conséquent, BOCOUTURE ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de la neurotoxine botulinique de type A. Aucun effet défavorable sur la fertilité du mâle ou de la femelle n'a été mis en évidence chez le lapin (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

BOCOUTURE a une influence légère à modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés qu'en cas d'asthénie, de faiblesse musculaire, de vertiges, de troubles de la vision ou d'affaissement des paupières, ils devraient éviter de conduire ou de s'engager dans d'autres activités potentiellement dangereuses.

4.8 Effets indésirables

En général, les effets indésirables sont observés au cours de la première semaine qui suit l'injection et sont transitoires. Ils peuvent être liés à la substance active et/ou à la technique d'injection.

Effets indésirables indépendants de l'indication.

Effets indésirables liés à l'injection

Des douleurs localisées, une inflammation, des paresthésies, une hypoesthésie, une sensibilité, un gonflement, un œdème, un érythème, un prurit, une infection localisée, un hématome, un saignement et/ou des échymoses peuvent être associés à l'injection.

La douleur liée à la piqûre et/ou à l'anxiété pourrait induire une réponse vasovagale, avec hypotension symptomatique transitoire, nausées, acouphènes et syncope.

Effets indésirables liés à la classe toxine botulinique de type A

Une faiblesse musculaire localisée est un effet pharmacologique attendu de la toxine botulinique de type A. La blépharoptose, qui peut être causée par la technique d'injection, est en relation avec l'effet pharmacologique de BOCOUTURE.

Diffusion de la toxine

Lors du traitement d'autres indications avec des toxines botuliniques, des effets indésirables en relation avec la diffusion de la toxine à distance du site d'administration et dont les symptômes sont similaires à ceux de la toxine botulinique de type A, ont très rarement été rapportés (faiblesse musculaire excessive, dysphagie et pneumopathie d'inhalation avec issue fatale dans certains cas) (voir rubrique 4.4). Des effets indésirables tels que ceux-ci ne peuvent pas être complètement exclus avec l'utilisation de BOCOUTURE.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et/ou immédiates incluant des chocs anaphylactiques, une maladie sérique, un urticaire, un œdème des tissus mous et une dyspnée ont rarement été rapportées. Certaines de ces réactions ont été décrites à la suite d'utilisation de toxine botulinique de type A conventionnelle soit seule soit en association avec un autre agent connu pour causer des réactions similaires.

Effets indésirables de l'expérience clinique

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec BOCOUTURE. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$).

Rides verticales intersourcilières observées au maximum du froncement (rides glabellaires)

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Bronchite, rhino-pharyngite, symptômes pseudo-grippaux	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Maux de tête	Fréquent
Affections oculaires	Oedème palpébral, ptose palpébrale, vision trouble	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, nodule de la peau, ptose du sourcil	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Effet Méphisto (élévation latérale des sourcils)	Fréquent
	Tressautements musculaires, crampes musculaires, asymétrie faciale (asymétrie des sourcils)	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, sensibilité (locale), fatigue, inconfort (sensation de lourdeur de la paupière/du sourcil)	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hématomes	Peu fréquent

Rides latérales périorbitaires observées au maximum du sourire (rides de la patte d'oie)

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
-------------------------------------	--------------------------	------------------

Affections oculaires	Oedème palpébral, sécheresse oculaire	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hématome au site d'injection	Fréquent

Rides faciales supérieures

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Maux de tête	Fréquent
	Hypoesthésie	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hématome au site d'injection	Fréquent
	Inconfort (sensation de lourdeur de la région frontale)	Peu fréquent
Affections oculaires	Gonflement palpébral, ptose palpébrale, sécheresse oculaire	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Ptose du sourcil	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Asymétrie faciale, effet Méphisto (élévation latérale des sourcils)	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée	Peu fréquent

Expérience après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence indéterminée lors de l'utilisation de BOCOUTURE depuis le lancement sur le marché, indépendamment de l'indication:

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité telles qu'un gonflement, un œdème (même à distance du site d'injection), un érythème, un prurit, un rash cutané (localisé ou généralisé) et un essoufflement
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Atrophie musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Maladie pseudo-grippale

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes de surdosage :

L'augmentation des doses de neurotoxine botulinique de type A peut provoquer, à distance du site d'injection, une paralysie neuromusculaire prononcée, avec une variété de symptômes. Les symptômes peuvent inclure une faiblesse généralisée, une ptose, une diplopie, des troubles de la respiration ou de l'élocution, une paralysie des muscles respiratoires ou des difficultés de déglutition pouvant conduire à une pneumopathie d'inhalation.

Mesures en cas de surdosage :

En cas de surdosage, le patient doit être placé sous surveillance médicale avec un suivi des symptômes tels qu'une faiblesse musculaire excessive ou une paralysie musculaire. Un traitement symptomatique peut être nécessaire. Une assistance respiratoire peut être nécessaire en cas de paralysie des muscles respiratoires.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres myorelaxants à action périphérique
code ATC : M03AX01

La neurotoxine botulinique de type A bloque la transmission cholinergique au niveau de la jonction neuromusculaire en inhibant la libération d'acétylcholine. Les terminaisons nerveuses de la jonction neuromusculaire ne répondent plus aux impulsions nerveuses empêchant la sécrétion des neurotransmetteurs aux plaques motrices (dénervation chimique). La récupération d'une transmission par impulsion est rétablie par la formation de nouvelles terminaisons nerveuses et la reconnexion aux plaques motrices.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la neurotoxine botulinique de type A sur les terminaisons nerveuses cholinergiques peut être décrit par un procédé séquentiel en quatre temps incluant les étapes suivantes:

- Liaison : la chaîne lourde de la neurotoxine botulinique de type A se fixe avec une sélectivité et une affinité exceptionnellement fortes aux récepteurs qu'on ne trouve que dans les terminaisons cholinergiques.
- Internalisation : invagination de la membrane nerveuse terminale et absorption de la toxine dans la terminaison nerveuse (endocytose).
- Translocation : la fonction amine terminale de la chaîne lourde de la neurotoxine forme un pore dans la membrane de la vésicule; le pont disulfure est rompu et la chaîne légère de la neurotoxine passe à travers ce pore dans le cytosol.
- Effet : lorsque la chaîne légère est libérée, elle clive de façon très sélective la protéine cible (SNAP 25) qui est indispensable à la libération d'acétylcholine.

Le rétablissement complet de la fonction motrice/conduction nerveuse après injection intramusculaire intervient normalement en l'espace de 3 à 4 mois, lorsque les

terminaisons nerveuses se régénèrent et rétablissent leurs connexions avec la plaque motrice.

Résultats des études cliniques

Rides verticales intersourcilières observées au maximum du froncement (rides glabellaires)

Un total de 994 sujets présentant des rides verticales intersourcilières d'intensité modérée à sévère au maximum du froncement ont participé dans des études avec BOCOUTURE dans l'indication des rides glabellaires. Parmi eux, 169 sujets (≥ 18 ans) ont été traités avec BOCOUTURE au cours de la période principale de l'étude pivot de phase III, contrôlée, réalisée en double-aveugle et 236 sujets ont été traités dans la période de prolongation (OLEX) de cette étude, réalisée en ouvert.

Le succès du traitement a été défini comme une évaluation «aucun» ou «léger» sur l'échelle Facial Wrinkle Scale à 4 points, évaluée par l'investigateur à la semaine 4 au maximum du froncement. L'étude a montré une différence statistiquement significative et cliniquement pertinente en faveur de 20 unités de BOCOUTURE vs placebo. Le taux de réussite global était de 51,5% dans le groupe BOCOUTURE contre 0% dans le groupe placebo. Aucune aggravation n'a été observée chez aucun des patients traités avec BOCOUTURE dans l'étude pivot. Ceci a été confirmé par un plus grand taux de répondeurs à 30 jours validé sur l'échelle Facial Wrinkle Scale au maximum de froncement. L'évaluation réalisée par l'investigateur et par le patient a montré une proportion de répondeurs significativement plus grande chez les patients recevant 20 unités de BOCOUTURE comparativement au groupe placebo.

Une analyse en sous-groupe a montré une efficacité moindre chez les patients de plus de 50 ans par rapport aux patients plus jeunes. Parmi eux, 113 sujets étaient âgés de 50 ans ou étaient plus jeunes et 56 sujets étaient âgés de plus de 50 ans. L'efficacité chez les hommes est inférieure en comparaison avec les femmes. De ce nombre, 33 sujets étaient de sexe masculin et 136 sujets étaient des femmes.

L'équivalence thérapeutique de BOCOUTURE en comparaison avec le produit comparateur Vistabel/Botox contenant le complexe de toxine botulinique de type A (onabotulinumtoxinA, 900 kD) a été démontrée dans deux études comparatives, prospectives, multicentriques, randomisées en double aveugle (n=631) en utilisant des doses uniques de 20 et 24 unités respectivement. Les résultats de ces études ont démontré que BOCOUTURE et le produit comparateur ont une efficacité et un profil de sécurité similaire chez les patients avec des rides glabellaires modérées à sévères lorsque utilisé dans un rapport de conversion des doses de 1:1 (voir rubrique 4.2).

La sécurité à long terme du traitement à doses répétées (20 unités) des rides glabellaires a été démontrée dans une étude de phase III sur une période de traitement allant jusqu'à deux ans, avec un maximum de huit cycles d'injection consécutifs (MRZ 60201-0609, n=796) (Rzany et al, 2013).

Rides latérales périorbitaires observées au maximum du sourire (rides de la patte d'oie)

Dans une étude de phase III, 111 sujets présentant des rides latérales périorbitaires modérées à sévères (rides de la patte d'oie) au maximum du sourire ont été traités pendant 1 cycle avec 12 unités de BOCOUTURE ou de placebo par côté (zone périorbitaire droite/gauche) selon un schéma d'injection en 3 points ou en 4 points. L'efficacité du traitement a été définie comme une amélioration d'au moins un point sur une échelle en 4 points, déterminée par un évaluateur indépendant en semaine 4 à l'aide d'un procédé standard de photographies numériques prises au niveau de la zone périorbitaire au maximum du sourire, par rapport à la baseline. La supériorité de BOCOUTURE par rapport au groupe placebo a été démontrée quel que soit le schéma

d'injection (en 3 ou 4 points). Pour le schéma en 3 points, une amélioration a été retrouvée chez 69,9% des sujets du groupe BOUCOUTURE contre 21,4% des sujets du groupe placebo et, une amélioration chez 68,7% des sujets du groupe BOUCOUTURE contre 14,3% des sujets du groupe placebo pour le schéma en 4 points. Aucune aggravation n'a été observée dans le groupe BOUCOUTURE. Ceci a été validé par le plus grand nombre de réponders à J30 sur l'échelle en 4 points au maximum du sourire aussi bien par l'évaluation par l'investigateur que par le patient, montrant une plus grande proportion de réponders chez les patients traités par 12 unités de BOUCOUTURE par zone périorbitaire en comparaison au placebo.

Rides supérieures du visage

L'efficacité et la sécurité de 54 à 64 unités de BOUCOUTURE dans le traitement combiné des rides supérieures du visage (rides glabellaires, rides périorbitaires latérales et les rides horizontales du front) ont été étudiés dans une étude contrôlée par placebo de phase III incluant 156 sujets. Les réponders ont été définis comme des patients ayant un score de «aucun» ou «léger» à la contraction maximale évaluée par l'investigateur selon les Merz Aesthetics Scales à 5 points. L'analyse a démontré des différences de traitement statistiquement significatives et des taux de réponse élevés sous BOUCOUTURE dans le traitement des rides glabellaires, des rides périorbitaires latérales et des rides horizontales du front seuls, ainsi que pour tous les zones combinées:

Un total de 82,9% des sujets traités par BOUCOUTURE a montré une réponse pour les rides glabellaires, alors qu'aucun des sujets du groupe placebo était un répondeur. Pour les rides périorbitaires latérales, une réponse a été vue pour un total de 63,8% des sujets traités par BOUCOUTURE par rapport à 2,0% des sujets du groupe placebo. Un total de 71,4% des sujets traités par BOUCOUTURE a montré une réponse pour les rides horizontales du front, alors que seulement un sujet sous placebo (2,0%) était un répondeur. Pour les trois zones combinées, une réponse a été signalée pour la majorité des sujets dans le groupe de BOUCOUTURE (54,3%) et pour aucun des sujets du groupe placebo (0,0%).

La sécurité et la tolérabilité à long terme de 54 à 64 unités de BOUCOUTURE ont été démontrées dans une étude de phase III prospective, ouverte, à doses répétées, sur une période de traitement de plus d'un an avec 4 cycles d'injection consécutifs pour un total de 125 sujets avec des rides supérieures du visage modérées à sévères.

Population pédiatrique

L'agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec BOUCOUTURE dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des rides induites par les muscles (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales de la substance active

Les études de cinétique et de distribution classiques ne peuvent être réalisées avec la neurotoxine botulinique de type A car la substance active s'injecte en très petites quantités (picogrammes par injection) et se lie rapidement et de manière irréversible aux terminaisons nerveuses cholinergiques.

La toxine botulinique de type A naturelle est un complexe de haut poids moléculaire qui, en plus de la neurotoxine (150 kD), contient d'autres protéines non toxiques, comme les hémagglutinines et non hémagglutinines. Contrairement aux préparations conventionnelles de toxine botulinique de type A, BOUCOUTURE contient la neurotoxine pure (150 kD) sans protéines complexantes et de ce fait, contient peu de

protéines étrangères. La teneur en protéines étrangères administrée est considérée comme l'un des facteurs d'échec secondaire au traitement.

La neurotoxine botulinique de type A a montré qu'elle subissait un transport axonal rétrograde après une injection intramusculaire. Or, le passage transsynaptique rétrograde de la neurotoxine botulinique de type A active dans le système nerveux central n'a pas été retrouvé à des doses thérapeutiquement pertinentes.

La neurotoxine botulinique de type A liée aux récepteurs est endocytosée dans la terminaison nerveuse avant d'atteindre sa cible (SNAP 25), puis est ensuite dégradée dans la cellule. Les molécules de neurotoxine botulinique de type A circulantes librement, non liées aux récepteurs pré-synaptiques des terminaisons nerveuses cholinergiques, subissent un processus de phagocytose ou de pinocytose et sont dégradées comme toute autre protéine libre circulante.

Distribution de la substance active chez les patients

Pour les raisons précisées ci-dessus, aucune étude pharmacocinétique avec BOCOUTURE n'a été conduite chez l'homme.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme au cours des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire et intestinale.

Les données retrouvées dans les études de toxicité à doses répétées sur la toxicité systémique de BOCOUTURE chez les animaux étaient principalement liées à son activité pharmacodynamique, c'est à dire l'atonie, la parésie et l'atrophie du muscle injecté.

Aucun signe d'intolérance locale n'a été noté. Les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec BOCOUTURE n'ont pas montré d'effets néfastes sur la fertilité des mâles ou des femelles chez le lapin, ni d'effet direct sur le développement embryofœtal ou sur le développement pré- et post-natal chez le rat et/ou le lapin. Néanmoins, l'administration de BOCOUTURE à différents intervalles (quotidiennement ou moins fréquemment) dans des études d'embryotoxicité, à des doses exposant la femelle à une perte de poids, augmentait le nombre d'avortements chez le lapin et diminuait légèrement le poids du fœtus chez le rat. Une exposition systémique continue pendant la phase sensible (inconnue) de l'organogenèse de femelles gravides, comme pré-requis pour l'induction d'effets tératogènes, ne peut pas nécessairement être envisagée dans ces études.

En conséquence, les marges de sécurité cliniques étaient généralement étroites à fortes doses.

Aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été conduite avec BOCOUTURE.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Albumine humaine
Saccharose

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Solution reconstituée:

La stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sous réserve d'avoir procédé à la reconstitution dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation après reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre de type 1), muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle) et d'une bague de sécurité (aluminium).

Conditionnements de 1, 2, 3 ou 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

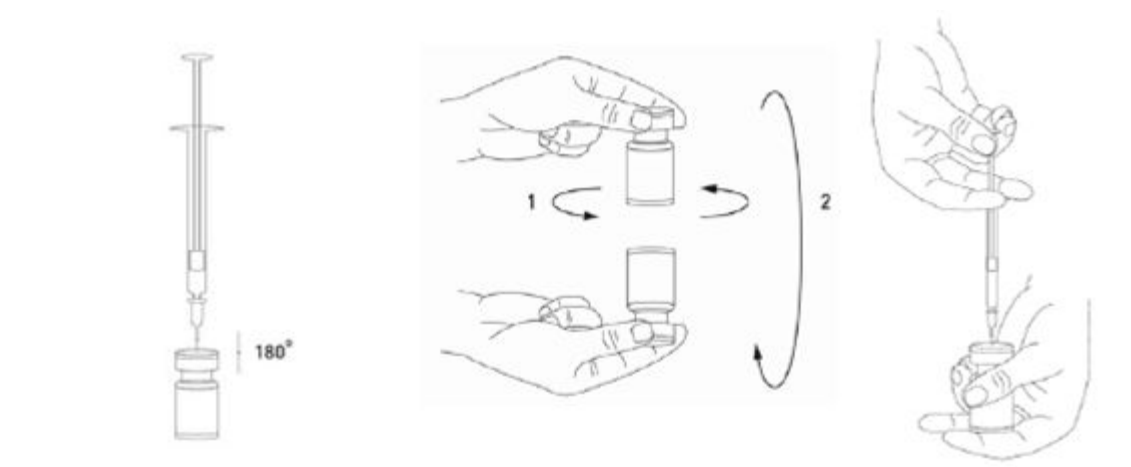
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Avant utilisation, BOCOUTURE sont reconstitué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La reconstitution et la dilution doivent être réalisées selon les bonnes pratiques cliniques, notamment dans le respect de l'asepsie.

Il est de bonne pratique de reconstituer le contenu du flacon et de préparer la seringue sur un support papier doublé de plastique afin de récupérer tout déversement. Une quantité appropriée de chlorure de sodium est aspirée dans une seringue. Une aiguille courte en biseau de 20-27 G est recommandée pour la reconstitution. L'aiguille est insérée verticalement à travers le bouchon en caoutchouc et le solvant est injecté délicatement dans le flacon afin d'éviter la formation de mousse. Jeter le flacon si la dépression n'entraîne pas l'aspiration du solvant à l'intérieur du flacon.

Retirer la seringue du flacon et mélanger délicatement BOCOUTURE au solvant par des mouvements circulaires et par retournement du flacon. Ne pas secouer vigoureusement. Si besoin, l'aiguille ayant servi à la reconstitution de la solution peut rester en place et la quantité de solution nécessaire est aspirée avec une nouvelle seringue stérile appropriée pour une injection.



Le BOCOUTURE reconstitué est une solution limpide et incolore.

BOCOUTURE ne doit pas être utilisé si la solution reconstituée présente un aspect trouble ou contient des matières floconneuses ou des particules.

Les dilutions possibles pour BOCOUTURE 50 et 100 unités sont indiquées dans le tableau suivant :

Dose obtenue (unités par 0,1 ml)	Solvant ajouté (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%))	
	Flacon de 50 unités	Flacon de 100 unités
5 unités	1 ml	2 ml
4 unités	1,25 ml	2,5 ml

Toute solution injectable qui a été stockée pendant plus de 24 heures ainsi que toute solution injectable non utilisée doit être jetée.

Procédure à suivre pour une élimination en toute sécurité des flacons, des seringues et matériels utilisés

Tout flacon non utilisé ou les solutions résiduelles dans les flacons et/ou les seringues doivent être autoclavés.

Comme alternatif, le BOCOUTURE restant peut être inactivé par addition d'une des solutions suivantes: 70% d'éthanol, 50% d'isopropanol, 0,1% de SDS (détergent anionique), une solution diluée d'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1 N), ou une solution diluée d'hypochlorite de sodium (au moins 0,1% NaOCl).

Après inactivation les flacons, les seringues et matériels ne doivent pas être vidés mais doivent être placés dans des récipients adaptés pour être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur.

Recommandations en cas d'incident lors de la manipulation de la toxine botulinique de type A

- Toute projection doit être essuyée avec un matériel absorbant imbibé d'une des solutions listées ci-dessus en cas de poudre ou bien avec un matériel absorbant sec en cas de solution reconstituée.
- Les surfaces contaminées sont nettoyées avec un matériel absorbant, imbibé d'une des solutions listées ci-dessus, puis séchées.
- En cas de bris de flacon, procéder comme indiqué ci-dessus, ramasser soigneusement les particules de verre et essuyer le produit, en évitant toute coupure cutanée.
- En cas de contact avec la peau, rincer la zone touchée abondamment à l'eau.
- En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau ou avec une solution pour lavage ophtalmique.
- En cas de contact du produit avec une blessure, une coupure ou une peau éraflée, rincer abondamment avec de l'eau et prendre les mesures médicales appropriées en fonction de la dose injectée.

Ces instructions d'utilisation, de manipulation et d'élimination doivent être strictement suivies.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BOCOUTURE 50 unités : BE383311
BOCOUTURE 100 unités : BE500977

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

BOCOUTURE 50 unités :
Date de première autorisation : 11/01/2011
Date du dernier renouvellement : 01/06/2016

BOCOUTURE 100 unités :
Date de première autorisation : 05/09/2016
Date du dernier renouvellement : 29/04/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2025