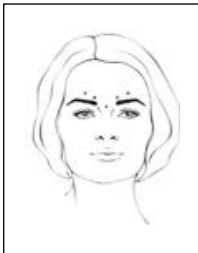
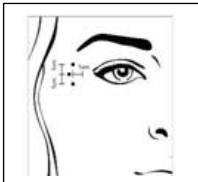


DENOMINATION DU MEDICAMENT : BOCOUTURE 50 unités, poudre pour solution injectable. BOCOUTURE 100 unités, poudre pour solution injectable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : 1 flacon contient 50 ou 100 unités de toxine botulinique de type A (150 kD), sans protéines complexantes*. Toxine botulinique de type A purifiée obtenue par culture de Clostridium botulinum (souche Hall). Pour la liste complète des excipients, voir § « Liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE** : Poudre pour solution injectable. Poudre blanche. **DONNEES CLINIQUES : INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : BOCOUTURE est indiqué dans la correction temporaire des rides du tiers supérieur du visage chez l'adulte de moins de 65 ans, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important chez le patient. : • rides verticales intersourcilières (rides glabellaires) modérées à sévères observées lors du froncement maximal des sourcils et/ou, • rides latérales périorbitaires (rides de la patte d'oie) modérées à sévères observées lors d'un sourire forcé et/ou • rides horizontales du front modérées à sévères observées lors du haussement maximal des sourcils. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Les tests évaluant l'activité biologique de la neurotoxine sont différents. Aussi 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 § « Propriétés pharmacodynamiques ». **Généralités** : BOCOUTURE doit être uniquement administré par des médecins ayant les qualifications adéquates et une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulinique de type A. **Posologie** • **Rides verticales intersourcilières (rides glabellaires) observées lors du froncement maximal des sourcils** : Après reconstitution de BOCOUTURE, une dose de 4 unités est injectée dans chacun des 5 sites d'injection :

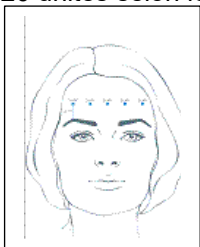


2 injections dans chaque muscle corrugator et une injection dans le muscle procerus, soit une dose standard de 20 unités. Le médecin peut augmenter cette dose selon les besoins individuels du patient jusqu'à 30 unités. Un délai d'au moins 3 mois doit être respecté entre les traitements. Une amélioration des rides verticales intersourcilières (rides glabellaires) lors du froncement maximal des sourcils 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 (rides de la patte d'oie) observées lors d'un sourire forcé** : 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 ou 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 (rides de la patte d'oie) est observée lors d'un sourire forcé 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 lors du haussement maximal des sourcils** : La dose totale recommandée est de 10 à 20 unités selon les besoins individuels du patient en respectant un intervalle d'au moins 3 mois entre



les séances. Après reconstitution de BOCOUTURE, une dose totale de 10 à 20 unités est injectée dans le muscle frontal en 5 points alignés horizontalement et à au moins 2 cm au-dessus du rebord orbitaire. Des doses de 2 unités, 3 unités ou 4 unités par point d'injection sont respectivement recommandées. Une amélioration des rides frontales horizontales lors du haussement maximal des sourcils est généralement observée au cours des 7 jours suivant l'injection avec un effet maximal au 30ème jour. L'effet persiste jusqu'à 4 mois après l'injection.

Toutes les indications : En l'absence d'amélioration un mois après la première séance d'injection, il convient : • d'analyser les causes de non-réponse, par exemple dose trop faible, mauvaise technique d'injection, développement possible d'anticorps neutralisant la neurotoxine, • d'ajuster la dose en tenant compte de l'échec du traitement précédent, • de réévaluer la pertinence du traitement par une toxine botulinique de type A, • en l'absence d'effets indésirables lors de la première injection, de renouveler le traitement en respectant un intervalle minimal de 3 mois entre les deux traitements.

Sujet âgé : Les données des études cliniques de phase 3 chez des sujets de plus de 65 ans sont

limitées. Jusqu'à ce que des données soient disponibles dans ce groupe d'âge, l'utilisation de BOCOUTURE chez des patients de plus de 65 ans n'est pas recommandée. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de BOCOUTURE pour le traitement des rides verticales intersourcilières observées lors du froncement maximal des sourcils, des rides latérales périorbitaires observées lors d'un sourire forcé et des rides frontales horizontales observées lors du haussement maximal des sourcils n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. En conséquence BOCOUTURE n'est pas recommandé dans la population pédiatrique. **Mode d'administration** : **Toutes les indications** : Après reconstitution, BOCOUTURE est destiné à la voie intramusculaire. BOCOUTURE doit être immédiatement utilisé et est destiné à traiter un seul patient. Une fois reconstitué, BOCOUTURE doit être injecté à l'aide d'une aiguille stérile fine (ex 30-33 gauge /0,20-0,30 mm de diamètre /13 mm de longueur). Un volume d'injection de 0,04 à 0,1 ml par site d'injection est recommandé. Pour la reconstitution du produit avant administration et les instructions d'élimination des flacons, voir § « *Précautions particulières d'élimination et de manipulation* ». Les intervalles entre les traitements ne devraient 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 des méthodes de traitement alternatives. • **Rides verticales intersourcilières (rides glabellaires) observées lors du froncement maximal des sourcils** : Avant et pendant l'injection, le pouce ou l'index doivent être fermement placés sous le rebord orbitaire afin d'éviter l'extravasation du produit dans cette zone. L'aiguille doit être orientée vers le haut et vers la ligne médiane lors de l'injection. Afin de réduire le risque de ptosis, les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure et dans la partie crâniale 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 à au moins 1 cm au-dessus de l'arcade sourcilière. • **Rides latérales périorbitaires (rides de la patte d'oie) observées lors d'un sourire forcé** : 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 grand zygomatique doivent être évitées de manière à prévenir une ptose de la lèvre. • **Rides horizontales du front observées lors du haussement maximal des sourcils** : Afin de réduire le risque de ptose du sourcil, BOCOUTURE ne doit pas être injecté au niveau des fibres musculaires situées à proximité du rebord orbitaire. **CONTRE-INDICATIONS** : • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés au § « Liste des excipients ». • Troubles généralisés de l'activité musculaire (ex: myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton). • Infection ou inflammation au site d'injection concerné. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** : **Généralités** : Avant toute administration de BOCOUTURE, les médecins doivent se familiariser à l'anatomie du patient et à toute modification anatomique 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 est important de noter que les rides horizontales du front peuvent être d'origine dynamique mais peuvent également résulter d'une perte d'élasticité du derme (par exemple liée au vieillissement ou aux méfaits du soleil). Dans ce cas, le patient peut ne pas répondre à un traitement par toxine botulinique. BOCOUTURE doit être utilisé avec précaution : • en cas de troubles hémorragiques, quels qu'ils soient • Chez les patients sous traitement anticoagulant ou sous un autre traitement susceptible d'avoir un effet anticoagulant. **Diffusion locale ou à distance de la toxine** : Des effets indésirables, liés à une injection mal ciblée de toxine botulinique de type A peuvent temporairement paralyser les muscles situés à proximité. Des effets indésirables pouvant être liés à la diffusion de la toxine de type A à distance du site d'injection ont été rapportés (cf § « Effets indésirables »). 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 préexistants** L'injection de BOCOUTURE n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents de pneumopathie d'inhalation 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 la neurotoxine botulinique de type A. En cas de réactions d'hypersensibilité graves (ex : réaction anaphylactique) et/ou immédiates, un traitement médical approprié doit être instauré. **Formation d'anticorps** Des doses trop fréquentes peuvent augmenter le risque de formation d'anticorps et conduire à un échec thérapeutique (cf § « Posologie et mode d'administration »). La formation potentielle d'anticorps peut être minimisée par l'administration de la plus petite dose efficace indiquée et ce, dans le respect des intervalles d'injection minimum entre 2 sessions. **Interactions avec d'autres médicaments et autres**

formes d'interactions : Aucune étude d'interaction médicamenteuse 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. **Fertilité, grossesse et allaitement :** **Grossesse** Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation de la toxine botulinique de type A pendant la grossesse. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf § « *Données de sécurité préclinique* »). 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 en justifie le risque. **Allaitement** Il n'existe pas de données quant à l'excrétion de la neurotoxine botulinique de type A dans le lait maternel. Par conséquent, BOCOUTURE ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. **Fertilité** Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets de l'utilisation de BOCOUTURE sur la fertilité. Aucun effet sur la fertilité du lapin mâle ou femelle n'a été mis en évidence (cf. § « *Données de sécurité préclinique* »).

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. En cas d'asthénie, de faiblesse musculaire, de vertiges, de troubles de la vision ou d'affaissement des paupières, la conduite ou débuter une activité potentiellement dangereuse doivent être évitées. **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 au principe actif 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/œdème, un érythème, un prurit, une infection localisée, un hématome, un saignement et/ou des ecchymoses peuvent apparaître. La douleur liée à la piqûre et/ou à l'anxiété peut induire une réponse vasovagale, avec hypotension symptomatique transitoire, nausées, acouphènes et syncope. **Effets indésirables liés à la classe** Une faiblesse musculaire localisée est un effet pharmacologique attendu de la toxine botulinique de type A. La ptose palpébrale, qui peut être causée par la technique d'injection, est en relation avec l'effet pharmacologique de BOCOUTURE. **Diffusion de la toxine** En traitant d'autres indications avec la toxine botulinique de type A, des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection – de type faiblesse musculaire excessive, dysphagie et pneumopathie d'inhalation d'issue parfois fatale – ont été très rarement rapportés (voir § « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* »). De tels effets indésirables ne peuvent être exclus lors de l'utilisation de BOCOUTURE. **Réactions d'hypersensibilité** Des réactions d'hypersensibilité graves et/ou immédiates incluant des chocs anaphylactiques, des maladies sériques, une urticaire, un œdème des tissus mous et une dyspnée ont rarement été rapportées. Certaines de ces réactions ont été décrites à la suite d'injection de toxine botulinique de type A conventionnelle soit seule soit en association avec d'autres agents connus pour causer des réactions similaires. **Expérience clinique des effets indésirables** La fréquence des effets indésirables présentée par indication et basée sur l'expérience clinique, est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$).

Rides verticales intersourcilières observées lors du froncement des sourcils (rides glabellaires) Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec BOCOUTURE. **Infections et infestations :** Peu fréquent : bronchite, rhino-pharyngite, syndrome pseudo-grippal. **Troubles psychiatriques :** Peu fréquent : Insomnie. **Troubles du système nerveux :** Fréquent : maux de tête. **Troubles oculaires :** Peu fréquent : œdème palpébral, ptose, vision floue. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : prurit, nodule, ptose du sourcil. **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Fréquent : Effet Mephisto (élévation latérale du sourcil). Peu fréquent : tressautements musculaires, spasmes musculaires, asymétrie faciale (asymétrie du sourcil). **Troubles généraux et réactions au site d'administration :** Peu fréquent : hématomes au site d'injection, douleur à l'injection, modification de la sensibilité (locale), fatigue, gêne (sensation de paupières ou de sourcils lourds). **Troubles vasculaires :** peu fréquent : hématomes. **Rides latérales périorbitaires observées lors d'un sourire forcé (rides de la patte d'oie)** Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec BOCOUTURE : **Troubles oculaires :** Fréquent : œdème de la paupière, sécheresse oculaire. **Troubles généraux et réactions au site d'administration :** Fréquent : hématome au site d'injection. **Rides du tiers supérieur du visage** Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec BOCOUTURE : **Troubles du système nerveux :** Très fréquent : maux de tête. Fréquent : hypoesthésie. **Troubles généraux et réactions au site d'administration :** Fréquent :

hématome au site d'injection, douleur à l'injection, érythème au site d'injection, gêne (sensation de lourdeur au niveau du front). Troubles oculaires : Fréquent : ptose de la paupière, sécheresse oculaire. Troubles cutanés et sous-cutanés : Fréquent : ptose du sourcil. Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent : asymétrie faciale, effet Mephisto (élévation latérale du sourcil). Troubles gastro-intestinaux : Fréquent : nausées. **Données après commercialisation** Un syndrome pseudo-grippal et des réactions d'hypersensibilité telles que gonflement, œdème (également à distance du site d'injection), érythème, prurit, rash (localisé ou généralisé) ainsi que des cas d'essoufflements ont été rapportés. **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* le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr. **Surdosage :** **Symptômes de surdosage** Des doses importantes de toxine botulinique peuvent provoquer, à distance du site d'injection, l'apparition d'une paralysie neuromusculaire prononcée avec une variété de symptômes. Les symptômes peuvent se traduire par une faiblesse généralisée, une ptose, une diplopie, un trouble 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, une surveillance médicale des symptômes évocateurs d'une faiblesse musculaire excessive ou une paralysie musculaire doit être mise en place. Un traitement symptomatique peut être nécessaire, voire une assistance respiratoire en cas de paralysie des muscles respiratoires. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : autres myorelaxants, agent 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. Ces terminaisons nerveuses ne répondent plus aux impulsions nerveuses empêchant la sécrétion des neurotransmetteurs au niveau des 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 toxine botulinique de type A sur les terminaisons nerveuses cholinergiques peut être décrit par un procédé séquentiel en quatre temps : • Liaison : la chaîne lourde de la neurotoxine botulinique de type A se fixe avec une sélectivité et une affinité exceptionnellement fortes aux récepteurs cholinergiques. • Internalisation : invagination de la membrane nerveuse terminale et encapsulation 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. • Inhibition : lorsque la chaîne légère est libérée, elle clive de façon très sélective la protéine cible (SNAP25) 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. **Efficacité et sécurité clinique.** **Rides verticales intersourcilières (rides glabellaires) observées lors du froncement maximal des sourcils** Un total de 994 sujets présentant des rides glabellaires d'intensité modérée à sévère au maximum du froncement des sourcils ont été inclus dans des études avec BOCOUTURE. 169 sujets (≥ 18 ans) ont été traités avec BOCOUTURE au cours de la 1^{ère} période de l'étude pivot de phase III, contrôlée, en double-aveugle et 236 sujets ont été traités dans la 2^{ème} période de cette étude réalisée en ouvert (Open Label Extension : OLEX). Le critère d'efficacité était défini par les investigateurs à la semaine 4 comme un score nul ou faible sur une échelle en 4 points (Facial Wrinkle Scale) au maximum du froncement. Cette étude a montré une différence statistiquement significative et cliniquement pertinente en faveur de 20U BOCOUTURE vs placebo. Le taux global de répondeurs était de 51,5% dans le groupe BOCOUTURE contre 0% dans le groupe placebo. Aucune aggravation n'a été observée dans le groupe BOCOUTURE de l'étude pivot. Ceci a été confirmé par un plus grand nombre de répondeurs à J30 évalué par l'investigateur et le patient sur l'échelle Facial Wrinkle Scale au maximum de froncement, montrant une proportion significativement plus grande de répondeurs chez les patients recevant 20 U de BOCOUTURE comparativement au groupe placebo. Une analyse en sous-groupe a montré une efficacité moindre chez les patients ≥ 50 ans (n=56) par rapport aux patients < 50 ans (n=113) ainsi que chez les hommes (n=33) par comparaison aux femmes (n=136). L'équivalence thérapeutique de BOCOUTURE a été démontrée par rapport au comparateur Vistabel contenant le complexe de toxine botulinique de type A (onabotulinumtoxin A 900 kD) dans 2 études comparatives, prospectives, multicentriques, randomisées réalisées en double aveugle (n=631) et à des doses uniques de 20 et 24 unités respectivement. Les résultats de ces études ont démontré, chez

des patients présentant des rides glabellaires modérées à sévères, une efficacité et un profil de sécurité comparables entre BOCOUTURE et le comparateur, pour un ratio de conversion de doses de 1:1 (cf § « *Posologie et mode d'administration* »). 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 allant jusqu'à 2 ans, avec un maximum de 8 cycles d'injection consécutifs (MRZ 60201-0609, N=796) [Rzany et al. 2013].

Rides latérales périorbitaires (rides de la patte d'oie) observées lors d'un sourire forcé Dans une étude de phase III, 111 sujets présentant des rides latérales périorbitaires modérées à sévères (rides de la patte d'oie) lors d'un sourire forcé ont reçu 12 unités de BOCOUTURE ou de placebo sur chaque côté (zone périorbitaire droite/gauche) selon un schéma d'injection en 3 points ou en 4 points. L'efficacité du traitement définie comme une amélioration par rapport à l'état initial d'au moins un point sur une échelle en 4 points a été déterminée par un évaluateur indépendant à l'aide de photographies numériques standardisées prises au niveau de la zone périorbitaire lors d'un sourire forcé. BOCOUTURE a montré une efficacité supérieure par rapport au placebo quel que soit le schéma d'injection (en 3 ou 4 points). Pour le schéma en 3 points, une amélioration a été observée chez 69,9% des sujets du groupe BOCOUTURE contre 21,4% chez les sujets du groupe placebo et pour le schéma en 4 points, une amélioration chez 68,7% des sujets du groupe BOCOUTURE contre 14,3% des sujets du groupe placebo. Aucune aggravation n'a été observée dans le groupe BOCOUTURE. Le plus grand nombre de réponders a été observé à J30 selon une échelle en 4 points lors d'un sourire forcé au cours de l'évaluation de l'effet par l'investigateur et par le patient lui-même. La plus grande proportion de réponders a été retrouvée chez les patients traités par 12 unités de BOCOUTURE par zone périorbitaire comparé au placebo.

Rides du tiers supérieur du visage L'efficacité et la tolérance d'injections de 54 à 64 unités de BOCOUTURE dans le traitement combiné des rides du tiers supérieur du visage (rides glabellaires, rides latérales périorbitaires, rides horizontales du front) ont été évaluées dans une étude de phase III incluant 156 sujets. Les réponders étaient définis par l'investigateur comme présentant un score nul ou faible lors du haussement maximal des sourcils sur une échelle en 5 points (Merz Aesthetic Scales). Les résultats ont montré une différence statistiquement significative et un taux de réponders plus élevé dans le groupe BOCOUTURE pour le traitement isolé des rides glabellaires, des rides latérales périorbitaires ou des rides du front ainsi que pour le traitement combiné de ces zones. Au total, 82,9% des sujets traités par BOCOUTURE ont répondu au traitement pour les rides glabellaires alors qu'aucun sujet n'a répondu dans le groupe placebo. Pour les rides latérales périorbitaires, une réponse a été observée pour 63,8% des sujets traités par BOCOUTURE contre 2% des sujets du groupe placebo. Dans le traitement des rides du front, 71,4% des sujets traités par BOCOUTURE ont répondu au traitement contre seulement un sujet (2%) dans le groupe placebo. Pour ces trois zones combinées, une réponse a été observée chez la majorité des sujets (54,3%) du groupe BOCOUTURE alors qu'aucun sujet n'a répondu dans le groupe placebo (0%). La sécurité et la tolérance à long terme de 54 à 64 unités de BOCOUTURE ont été démontrées dans une étude phase III, prospective, en ouvert, à dose répétée sur une durée de traitement supérieure à 1 an, avec 4 injections consécutives pour un total de 125 patients traités pour des rides du tiers supérieur 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 BOCOUTURE dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des rides d'origine musculaire. (voir § « *Posologie et mode d'administration* » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

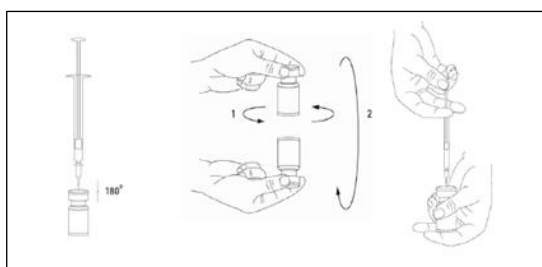
Propriétés pharmacocinétiques : Caractéristiques générales de la substance active : Les études de cinétique et de distribution classiques ne peuvent être réalisées avec la neurotoxine botulinique de type A car la substance active s'injecte en très petites quantités (picogrammes par injection) et se lie 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 (150kD), contient d'autres protéines complexantes non toxiques hémagglutinantes et non hémagglutinantes. Contrairement aux préparations conventionnelles de toxine botulinique de type A, BOCOUTURE contient la neurotoxine pure (150kD) sans protéines complexantes et de ce fait, contient peu d'impuretés protéiques. La teneur en impuretés protéiques 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. Le passage transsynaptique rétrograde de la neurotoxine botulinique de type A active dans le système nerveux central n'a pas été retrouvé aux doses thérapeutiques recommandées. La neurotoxine botulinique de type A liée aux récepteurs est endocytosée dans la terminaison nerveuse avant d'atteindre sa cible (SNAP25) puis est ensuite dégradée dans la cellule. Les molécules de neurotoxine botulinique de type A circulantes 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** : Pour les raisons précisées ci-dessus, aucune étude pharmacocinétique avec BOCOUTURE n'a été conduite chez l'homme.

Données de sécurité préclinique : Les études précliniques n'ont pas révélé de risque cardiovasculaire ou intestinal particulier chez l'homme au cours des études conventionnelles de pharmacologie. Les données retrouvées chez l'animal dans les études de toxicité à doses répétées sont principalement liées à l'action pharmacodynamique de BOCOUTURE (ex : atonie, parésie ou atrophie du muscle ayant reçu l'injection). Aucun signe d'intolérance locale n'a été noté. Dans une étude de reproduction, BOCOUTURE n'a pas montré d'effet indésirable sur la fertilité chez le lapin mâle ou femelle, ni d'effet direct sur le développement embryo-fœtal ou sur le développement pré- et post-natal chez le rat et/ou le lapin. Cependant, l'administration de BOCOUTURE à une femelle à des intervalles de temps variables (quotidien ou moins fréquemment) et à des doses exposant la femelle à une perte de poids, a montré une augmentation du nombre d'avortements chez le lapin et une légère diminution du poids du fœtus chez le rat. Pendant la phase sensible (inconnue) de l'organogenèse de femelles gravides, une exposition systémique continue, considérée comme prérequis pour l'induction d'effets tératogènes, ne laisse pas nécessairement supposer de tels effets. En conséquence, les marges de sécurité étaient généralement faibles pour de fortes doses utilisées en clinique. Aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été conduite avec BOCOUTURE. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients** : Albumine humaine, saccharose. **Incompatibilités** :

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans le § « *Précautions particulières d'élimination et de manipulation* ». **Durée de conservation** : 3 ans. **Solution reconstituée**. La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution du produit et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C sauf en cas de reconstitution réalisées en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. **Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, cf § « *Durée de conservation* ».

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). Boîte de 1 flacon. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation : Reconstitution**. Avant utilisation, BOCOUTURE est 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 produit et de préparer les seringues sur un support papier doublé de plastique pour récupérer tout déversement. Une quantité appropriée de chlorure de sodium est aspirée dans une seringue. Une aiguille courte en biseau de 20-27G est recommandée pour la reconstitution. Après insertion verticale de l'aiguille à travers le bouchon en caoutchouc, le solvant est injecté délicatement dans le flacon afin d'éviter la formation de



mousse. Le flacon doit être jeté 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 mélanger vigoureusement. Si besoin, l'aiguille ayant servi à la reconstitution de la solution peut rester en place ; toutefois, une nouvelle seringue stérile compatible avec le volume d'injection doit être utilisée.

Une fois reconstitué, BOCOUTURE est une solution limpide et incolore. BOCOUTURE ne doit pas être utilisé si la solution reconstituée est trouble ou contient des particules ou des matières floconneuses. Les dilutions possibles de BOCOUTURE 50, BOCOUTURE 100 unités sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Doses obtenues (unités par 0,1 ml)	Volume de solvant ajouté (solution injectable de chlorure de sodium 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 conservée durant plus de 24 heures ainsi que toute solution non utilisée doivent être éliminées. **Procédure à suivre pour une élimination en toute sécurité des flacons, des seringues et matériels utilisés**. Tous les flacons inutilisés ou contenant de la solution

et/ou les seringues peuvent être autoclavés. La solution reconstituée de BOCOUTURE inutilisée peut également être inactivée par ajout de l'une des solutions suivantes : éthanol à 70%, isopropanol à 50%, laurylsulfate de sodium à 0,1% (détergent anionique), solution diluée d'hydroxyde de sodium (NaOH 0,1N) ou solution diluée d'hypochlorite de sodium (NaOCl à au moins 0,1%). 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 pour la poudre ou bien avec un matériel absorbant sec pour le produit reconstitué. • 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, au ramassage méticuleux des 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 piqûre, 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 scrupuleusement suivies. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Merz Pharmaceuticals GmbH. Eckenheimer Landstraße 100. 60318 Francfort/Main. Allemagne. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** **BOCOUTURE 50 :** 34009 494 930 4 3 : poudre en flacon (verre). Boîte de 1 flacon. **BOCOUTURE 100 :** 34009 300 762 1 7 : poudre en flacon (verre). Boîte de 1 flacon. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** **BOCOUTURE 50 :** 15 septembre 2010 / 15 septembre 2015. **BOCOUTURE 100 :** 01/12/2016 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 27/11/2018. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I – Médicament réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du Code de la Santé Publique. Prescription réservée aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, en dermatologie, en chirurgie de la face et du cou, en chirurgie maxillo-faciale et en ophtalmologie. **Exploitant :** Merz Pharma France – Tour EQHO - 2, avenue Gambetta – 92400 COURBEVOIE – Tél : 01.47.29.16.77. Information médicale (infomed@merz.com) et Pharmacovigilance (vigilances@merz.com). MLLC-2018003-BOC.

Vos données personnelles sont collectées par MERZ Pharma France pour vous adresser des informations en relation avec votre demande ou avec nos produits. Ces données font l'objet d'un traitement informatique et sont destinées à nos départements médicaux, marketing et ventes. Vos données sont conservées pendant une durée limitée de 3 ans après notre dernier contact. La base légale du traitement repose sur votre consentement. Conformément à la réglementation en matière de protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'information, d'accès, d'interrogation, de rectification, d'effacement, de portabilité et de limitation des informations qui vous concernent. Vous disposez également d'un droit d'opposition, notamment à ce que ces données soient utilisées à des fins de prospection commerciale. Vous disposez enfin du droit de définir des directives générales et particulières quant aux modalités d'exercice de ces droits après votre décès et celui d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle. Pour exercer vos droits ou plus généralement pour toute question en relation avec vos données personnelles, vous devez adresser un courriel à notre délégué à la protection des données à l'adresse suivante : dataprotection.france@merz.com