**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

BOCOUTURE 50 μονάδες κόνις για ενέσιμο διάλυμα

BOCOUTURE 100 μονάδες κόνις για ενέσιμο διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

*BOCOUTURE 50 μονάδες*

Ένα φιαλίδιο περιέχει 50 μονάδες βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α (150 kD), ελεύθερη από συμπλέγματα πρωτεϊνών\*.

*BOCOUTURE 100 μονάδες*

Ένα φιαλίδιο περιέχει 100 μονάδες βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α (150 kD), ελεύθερη από συμπλέγματα πρωτεϊνών\*.

\* *Βοτουλινική τοξίνη τύπου Α, κεκαθαρμένη από καλλιέργειες Clostridium Botulinum (Hall strain)*

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ένεση)

Λευκή κόνις

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το BOCOUTURE ενδείκνυται για την προσωρινή βελτίωση στην εμφάνιση των άνω γραμμών του προσώπου σε ενήλικες κάτω των 65 ετών όταν η σοβαρότητα αυτών των γραμμών έχει σημαντική ψυχολογική επίδραση στον ασθενή:

* μετρίων έως και σοβαρών κάθετων γραμμών μεταξύ των φρυδιών που εμφανίζονται κατά το μέγιστο συνοφρύωμα (μεσόφρυες γραμμές συνοφρύωσης) και/ή
* μετρίων έως και σοβαρών πλευρικών περικογχικών γραμμών που εμφανίζονται σε πλατύ χαμόγελο (γραμμές του ποδιού της χήνας) και/ή
* μετρίων έως και σοβαρών οριζόντιων γραμμών μετώπου που εμφανίζονται σε μέγιστη σύσπαση

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

**Δεδομένης της διαφοράς των μονάδων στη δοκιμασία δραστικότητας της βοτουλινικής τοξίνης, οι μονάδες δόσεων του Bocouture δεν είναι ανταλλάξιμες με αυτές άλλων προϊόντων βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α**

Για λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με κλινικές μελέτες σύγκρισης του BOCOUTURE με το προϊόν που περιέχει το συμβατικό σύμπλοκο της βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α (900 kD) βλ. παράγραφο 5.1

**Γενικά**

Το BOCOUTURE πρέπει να χορηγείται μόνο από ιατρούς με κατάλληλη εξειδίκευση, και εμπειρία στην εφαρμογή της βοτουλινικής τοξίνης

**Δοσολογία**

***Κάθετες Γραμμές ανάμεσα στα Φρύδια που εμφανίζονται κατά το μέγιστο συνοφρύωμα (Μεσόφρυες Γραμμές Συνοφρύωσης)***

Μετά την ανασύσταση του BOCOUTURE μια δόση 4 μονάδων ενίεται σε καθένα από τα 5 σημεία έγχυσης: 2 εγχύσεις σε κάθε επισκύνιο μυ των βλεφάρων και 1 στον πυραμοειδή μυ της ρινός, που αντιστοιχεί σε συνολική δόση 20 μονάδων. Η δόση μπορεί να αυξηθεί από τον ιατρό μέχρι τις 30 μονάδες εάν απαιτείται σύμφωνα με τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε ασθενή, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3 μηνών μεταξύ των θεραπειών.



Βελτίωση της σοβαρότητας των κάθετων γραμμών μεταξύ των φρυδιών που φαίνονται κατά το συνοφρύωμα (μεσόφρυες γραμμές συνοφρύωσης) γενικά εμφανίζεται μέσα σε 2 με 3 ημέρες με τη μέγιστη επίδραση τη μέρα 30. Το αποτέλεσμα διαρκεί έως 4 μήνες μετά την ένεση.

***Πλευρικές Περικογχικές Γραμμές* που εμφανίζονται σε πλατύ χαμόγελο (γραμμές του *ποδιού της Χήνας)***

Μετά την ανασύσταση του BOCOUTURE 4 μονάδες ενίονται αμφίπλευρα σε καθένα από τα 3 σημεία της ένεσης. Μία ένεση τοποθετείται περίπου 1 cm πλευρικά από το οστεώδες κογχικό χείλος. Οι άλλες δύο ενέσεις θα πρέπει να τοποθετούνται περίπου 1 cm πάνω και κάτω από την περιοχή της πρώτης ένεσης.



Η συνολική τυπικά συνιστώμενη δόση ανά θεραπεία είναι 12 μονάδες ανά πλευρά (συνολικό ποσό δόσης: 24 μονάδες).

Η βελτίωση στην εμφάνιση των πλευρικών περικογχικών γραμμών που εμφανίζεται σε πλατύ χαμόγελο (γραμμές του ποδιού της χήνας) πραγματοποιείται κυρίως εντός των πρώτων 6 ημερών με τη μέγιστη επίδραση να παρατηρείται την ημέρα 30. Η επίδραση διαρκεί έως και 4 μήνες μετά την ένεση.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για περισσότερες από δύο ενέσεις χορηγούμενες με μεσοδιάστημα 4 μηνών στις πλευρικές περικογχικές γραμμές που εμφανίζονται σε πλατύ χαμόγελο.

***Οριζόντιες γραμμές στο μέτωπο που εμφανίζονται σε μέγιστη σύσπαση***

Η συνιστώμενη συνολική δόση κυμαίνεται από 10 έως 20 μονάδες σύμφωνα με τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε ασθενή, με διάστημα τουλάχιστον «3 μηνών» μεταξύ των θεραπειών. Μετά την ανασύσταση του BOCOUTURE συνολική δόση 10 έως 20 μονάδων εγχέεται στο μετωπιαίο μυ σε πέντε οριζόντια ευθυγραμμισμένες θέσεις ένεσης τουλάχιστον 2 cm πάνω από το άνω χείλος του οφθαλμικού κόγχου. Ανά σημείο έγχυσης, 2 μονάδες, 3 μονάδες ή 4 μονάδες ενίονται αντίστοιχα.



Η βελτίωση στις οριζόντιες γραμμές μετώπου που φαίνονται σε μέγιστη σύσπαση συνήθως εμφανίζεται μέσα σε 7 ημέρες με την μέγιστη επίδραση να παρατηρείται στις 30 ημέρες. Το αποτέλεσμα διαρκεί έως και 4 μήνες μετά την ένεση.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στις οριζόντιες γραμμές μετώπου που φαίνονται σε μέγιστη σύσπαση περιορίζονται σε δύο κύκλους εγχύσεων που διαχωρίζονται από ένα διάστημα 4 έως 5 μηνών.

***Όλες οι ενδείξεις***

Εάν αποτελέσματα της θεραπείας δεν εμφανιστούν μέσα σε ένα μήνα μετά από την πρώτη ένεση, πρέπει να γίνουν οι παρακάτω ενέργειες:

* Ανάλυση των αιτιών της αποτυχίας, π.χ. πολύ χαμηλή δόση, κακή τεχνική ενέσεως, πιθανή ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι της νευροτοξίνης
* Ρύθμιση της δόσης, λαμβάνοντας υπ’ όψιν την ανάλυση της αποτυχίας της προηγούμενης θεραπείας
* Επανεκτίμηση της καταλληλότητας της θεραπείας με βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α
* Εάν δεν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της πρώτης συνεδρίας, μια πρόσθετη θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί σύμφωνα με το ελάχιστο χρονικό διάστημα 3 μηνών μεταξύ της αρχικής και της επαναληπτικής συνεδρίας.

**Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες**

Τα κλινικά δεδομένα φάσης 3 για το BOCOUTURE είναι περιορισμένα σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Έως ότου είναι διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα για αυτή την ηλικιακή ομάδα δεν συνιστάται η χρήση του BOCOUTURE σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

**Παιδιατρικός πληθυσμός**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BOCOUTURE στη θεραπεία των κάθετων γραμμών μεταξύ των φρυδιών που εμφανίζονται κατά το συνοφρύωμα, των πλευρικών περικογχικών γραμμών που εμφανίζονται σε πλατύ χαμόγελο και των οριζόντιων γραμμών του μετώπου που εμφανίζονται σε μέγιστη σύσπαση δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Επομένως, η χρήση του BOCOUTURE δεν συνιστάται στον παιδιατρικό πληθυσμό.

**Τρόπος χορήγησης**

***Όλες οι ενδείξεις***

Το ανασυσταμένο BOCOUTURE προορίζεται για ενδομυϊκή ένεση.

Το BOCOUTURE μετά την ανασύστασή του πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως και για μία μόνο συνεδρία ανά ασθενή.

Το ανασυσταμένο BOCOUTURE ενίεται χρησιμοποιώντας μία λεπτή αποστειρωμένη βελόνα (π.χ. βελόνα Νο 30-33/0,20-0,30mm διάμετρο/13 mm μήκος). Ενδείκνυται όγκος ένεσης περίπου 0,04 έως 0,1 ml ανά σημείο έγχυσης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση και για οδηγίες σχετικά με την απόρριψη των φιαλιδίων, βλ. παράγραφο 6.6.

Τα διαστήματα μεταξύ των θεραπειών δεν θα πρέπει να είναι συντομότερα των 3 μηνών. Αν η θεραπεία αποτύχει, ή η επίδραση μειώνεται με επαναλαμβανόμενες ενέσεις θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας.

***Κάθετες Γραμμές ανάμεσα στα Φρύδια που εμφανίζονται κατά το μέγιστο συνοφρύωμα* *(Μεσόφρυες Γραμμές Συνοφρύωσης)***

Πριν και κατά τη διάρκεια της ένεσης, ο αντίχειρας ή ο δείκτης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να ασκήσουν σταθερή πίεση κάτω από την άκρη της κόγχης του οφθαλμού, προκειμένου να αποτρέψουν τη διάχυση του διαλύματος σε αυτήν την περιοχή. Πρέπει να διατηρείται η ευθυγράμμιση της βελόνας προς τα άνω και έσω κατά τη διάρκεια της ένεσης. Για να μειωθεί ο κίνδυνος βλεφαρόπτωσης, θα πρέπει να αποφεύγονται ενέσεις κοντά στον ανελκτήρα μυ του άνω βλεφάρου και στο κρανιακό τμήμα του κυκλοτερούς μυός του οφθαλμού. Οι εγχύσεις στον επισκύνιο μυ πρέπει να γίνονται στο κεντρικό τμήμα του μυός και συγκεκριμένα στο κεντρικό τμήμα της μυϊκής γαστέρας σε απόσταση τουλάχιστον 1 cm πάνω από το οστικό άκρο της κόγχης του οφθαλμού.

***Πλευρικές Περικογχικές Γραμμές που εμφανίζονται σε πλατύ χαμόγελο (Γραμμές του Ποδιού της Χήνας)***

Η ένεση πρέπει να γίνεται ενδομυϊκά στον κυκλοτερή μυ του οφθαλμού, ακριβώς κάτω από το χόριο για να αποφευχθεί η διάχυση του BOCOUTURE. Οι ενέσεις πολύ κοντά στο μείζονα ζυγωματικό μυ θα πρέπει να αποφεύγονται προκειμένου να αποτραπεί η πτώση του χείλους.

***Οριζόντιες γραμμές στο μέτωπο που εμφανίζονται σε μέγιστη σύσπαση***

Η παράλυση των κατώτερων μυϊκών ινών λόγω έγχυσης BOCOUTURE κοντά στο τροχιακό χείλος θα πρέπει να αποφεύγεται για να μειωθεί ο κίνδυνος βλεφαρόπτωσης.

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του σκευάσματος που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
* Γενική διαταραχή της μυϊκής δραστηριότητας (πχ. Βαριά μυασθένεια (μυασθένεια gravis) ή Σύνδρομο Lambert-Eaton)
* Λοίμωξη ή φλεγμονή στο προτεινόμενο σημείο της ένεσης

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Γενικά

Πριν από τη χορήγηση του BOCOUTURE ο/η γιατρός πρέπει να εξοικειωθεί με την ανατομία του ασθενούς και με οποιαδήποτε αλλαγή στην ανατομία λόγω προηγουμένης χειρουργικής επέμβασης.

Θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για να εξασφαλιστεί ότι το BOCOUTURE δεν ενίεται σε αιμοφόρο αγγείο.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι οριζόντιες γραμμές μετώπου μπορεί να μην είναι μόνο λόγω έκφρασης/κίνησης, αλλά μπορεί επίσης να προκύψουν από την απώλεια της δερματικής ελαστικότητας (π.χ. σχετιζόμενη με τη γήρανση ή φωτογήρανση). Στην περίπτωση αυτή, οι ασθενείς μπορεί να μην ανταποκρίνονται σε προϊόντα με βοτουλινική τοξίνη.

Το BOCOUTURE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή:

* εάν υπάρχουν αιμορραγικές διαταραχές οποιουδήποτε τύπου
* σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία ή άλλες ουσίες που μπορεί να έχουν αντιπηκτική επίδραση.

Τοπική και απομακρυσμένη διασπορά της επίδρασης της τοξίνης

Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες από ενέσεις της βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α τοποθετημένες σε λάθος σημείο οι οποίες προκαλούν προσωρινή παράλυση των γειτονικών μυϊκών ομάδων.

Υπάρχουν αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που θα μπορούσαν να σχετίζονται με την διάχυση της βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α, σε σημεία μακριά από την περιοχή της ένεσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικές δόσεις μπορεί να εμφανίσουν υπερβολική μυϊκή αδυναμία.

Οι ασθενείς και οι έχοντες την φροντίδα τους θα πρέπει να ενημερωθούν για την ανάγκη άμεσης ιατρικής βοήθειας εάν παρουσιαστούν διαταραχές στην κατάποση, στην ομιλία ή στην αναπνοή.

Προ-υπάρχουσες Νευρομυϊκές Διαταραχές

Η έγχυση του BOCOUTURE δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό δυσφαγίας και αναρρόφησης.

Το BOCOUTURE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή:

* σε ασθενείς που υποφέρουν από μυατροφική πλάγια σκλήρυνση
* σε ασθενείς με άλλες ασθένειες που έχουν ως αποτέλεσμα περιφερικές νευρομυϊκές δυσλειτουργίες
* στους μύες στόχο που παρουσιάζουν έντονη αδυναμία ή ατροφία.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί με προϊόντα βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α. Εάν παρουσιαστούν σοβαρές (π.χ. αντιδράσεις αναφυλαξίας) και/ή άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας , θα πρέπει να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

Δημιουργία αντισωμάτων

Η πολύ συχνή χορήγηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο δημιουργίας αντισωμάτων, που ενδέχεται να οδηγήσει σε αποτυχία της θεραπείας. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η πιθανότητα δημιουργίας αντισωμάτων μπορεί να ελαχιστοποιηθεί ενίοντας την ελάχιστη αποτελεσματική δόση και χορηγώντας την στα ελάχιστα ενδεικνυόμενα μεσοδιαστήματα.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με φάρμακα.

Θεωρητικά, η δράση της βοτουλινικής νευροτοξίνης μπορεί να ενισχυθεί από αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά ή από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στη νευρομυϊκή μεταβίβαση πχ. μυοχαλαρωτικά τύπου τουμποκουραρίνης.

Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση του BOCOUTURE με αμινογλυκοσίδες ή σπεκτινομυκίνη χρειάζεται ειδική φροντίδα. Περιφερικά μυοχαλαρωτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, εάν χρειάζεται μπορεί να μειωθεί η αρχική δόση του μυοχαλαρωτικού ή να χρησιμοποιηθεί ενδιάμεσης διάρκειας δραστική ουσία όπως vecuronium ή atracurium αντί για δραστικές ουσίες με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης.

Οι 4-Aminoquinolines μπορεί να μειώσουν τη δράση του BOCOUTURE.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση της βοτουλινικής νευροτοξίνης τύπου Α σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος στους ανθρώπους είναι άγνωστος. Για το λόγο αυτό το BOCOUTURE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός αν κριθεί απαραίτητο και το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον κίνδυνο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για το εάν η βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Για το λόγο αυτό το BOCOUTURE δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα από τη χρήση της βοτουλινικής νευροτοξίνης τύπου Α. Δεν εντοπίστηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα σε κόνικλους (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το BOCOUTURE έχει ελάχιστη ως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγία εάν εμφανίσουν εξασθένιση, μυϊκή αδυναμία, ζάλη, διαταραχές στην όραση ή πτώση βλεφάρων, θα πρέπει να αποφύγουν να οδηγούν ή να εμπλέκονται σε άλλες δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Συνήθως, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται μέσα στην πρώτη εβδομάδα μετά τη θεραπεία και είναι προσωρινής φύσης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με τη δραστική ουσία, την τεχνική της ένεσης, ή και τα δύο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξαρτήτως ένδειξης

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την εφαρμογή*

Εντοπισμένος πόνος, φλεγμονή, παραισθησίες, υπαισθησία, ευαισθησία, πρήξιμο, οίδημα, ερύθημα, κνησμός, τοπική μόλυνση, αιμάτωμα, αιμορραγία και/η μελάνιασμα, μπορεί να σχετίζονται με την ένεση.

Ο πόνος που σχετίζεται με τη βελόνα και/ή ανησυχία πριν από την ένεση μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αγγειοπνευμονογαστρικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων παροδικής συμπτωματικής υπότασης, ναυτίας, εμβοών και συγκοπής.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες της κατηγορίας ουσιών της Βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α*

Εντοπισμένη μυϊκή αδυναμία είναι μια αναμενόμενη φαρμακολογική δράση της βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α. Η βλεφαρόπτωση, που μπορεί να προκληθεί από την τεχνική της ένεσης, σχετίζεται με την φαρμακολογική δράση του BOCOUTURE.

*Διασπορά της τοξίνης*

Κατά τη θεραπεία άλλων ενδείξεων με Βοτουλινικές τοξίνες, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονται με τη διασπορά της τοξίνης μακριά από το σημείο χορήγησης και προκαλούν συμπτώματα συμβατά με τα αποτελέσματα της Βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α (υπερβολική μυϊκή αδυναμία, δυσφαγία, πνευμονία εξ εισροφήσεως με μοιραία έκβαση σε κάποιες περιπτώσεις) (βλ. παράγραφο 4.4). Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως οι ανωτέρω δεν μπορούν να αποκλειστούν πλήρως με τη χρήση του BOCOUTURE.

*Αντιδράσεις υπερευαισθησίας*

Σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές και/ή άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, ορονοσίας, κνίδωσης, οιδήματος μαλακών μορίων και δύσπνοιας. Κάποιες από αυτές τις αντιδράσεις έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση συμβατικού συμπλόκου βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν παρόμοιες αντιδράσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από την κλινική εμπειρία

Βασιζόμενοι στην κλινική εμπειρία, πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών για κάθε χωριστή ένδειξη δίνονται παρακάτω. Οι κατηγορίες με βάση τη συχνότητα καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10000 έως < 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10000).

***Κάθετες Γραμμές μεταξύ των Φρυδιών που εμφανίζονται κατά το μέγιστο συνοφρύωμα (Μεσόφρυες Γραμμές Συνοφρύωσης)***

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το BOCOUTURE:

*Λοιμώξεις και παρασιτώσεις*

Όχι συχνές: Βρογχίτιδα, Ρινοφαρυγγίτιδα, Γριπώδης συνδρομή,

*Ψυχιατρικές διαταραχές*

Όχι συχνές: Αϋπνία

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Συχνές: Κεφαλαλγία

*Οφθαλμικές Διαταραχές*

Όχι συχνές: Οίδημα βλεφάρου, Πτώση βλεφάρου, Θολή όραση,

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

Όχι συχνές: Κνησμός, Οζίδια στο δέρμα, Πτώση φρυδιού

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*

Συχνές: Μυϊκές διαταραχές (ανύψωση φρυδιού),

Όχι συχνές: Μυϊκές συσπάσεις, Μυϊκός σπασμός, Ασσυμετρία του προσώπου (ασυμμετρία μετώπου)

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Όχι συχνές: Αιμάτωμα στην περιοχή ένεσης, Πόνος στο σημείο ένεσης, (τοπική) Ευαισθησία, Κόπωση, Δυσφορία (βαριά αίσθηση βλεφάρου/φρυδιού)

*Αγγειακές διαταραχές*

Όχι συχνές: Αιμάτωμα

***Πλευρικές Περικογχικές Γραμμές που εμφανίζονται σε πλατύ χαμόγελο (Γραμμές του ποδιού της Χήνας)***

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για το BOCOUTURE:

*Οφθαλμικές διαταραχές*

Συχνές: Οίδημα των βλεφάρων, Ξηροφθαλμία

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Συχνές: Αιμάτωμα στη θέση ένεσης

***Άνω Γραμμές Προσώπου***

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το BOCOUTURE:

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Πολύ Συχνές: Κεφαλαλγία

Συχνές: Υπαισθησία

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*

Συχνές: Αιμάτωμα στο σημείο ένεσης, Πόνος στο σημείο ένεσης, Ερύθημα στο σημείο ένεσης, Δυσφορία (βαριά αίσθηση της μετωπικής περιοχής)

*Οφθαλμικές διαταραχές*

Συχνές: Πτώση βλεφάρου, Ξηροφθαλμία

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

Όχι συχνές: Πτώση φρυδιού

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*

Συχνές: Ασυμμετρία προσώπου

*Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Συχνές: Ναυτία

**Εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

Έχουν αναφερθεί συμπτώματα προσομοιάζοντα με γρίπη και αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως πρήξιμο, οίδημα (και εκτός από τη θέση ένεσης), ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα (τοπικό και γενικευμένο) και δύσπνοια.

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων,Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα υπερδοσολογίας:

Αυξημένες δόσεις βοτουλινικής νευροτοξίνης τύπου Α μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα έντονη νευρομυϊκή παράλυση σε απόσταση από το σημείο της ένεσης με μία ποικιλία συμπτωμάτων. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν γενική αδυναμία, πτώση, διπλωπία, δυσκολία στην αναπνοή, δυσκολία στην ομιλία, παράλυση των αναπνευστικών μυών ή δυσκολίες στην κατάποση που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα πνευμονία εξ εισρόφησης.

Μέτρα σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας:

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να τεθεί υπό ιατρική παρακολούθηση για συμπτώματα υπερβολικής μυϊκής αδυναμίας ή μυϊκής παράλυσης. Μπορεί να είναι απαραίτητη συμπτωματική θεραπεία. Μπορεί να απαιτηθεί αναπνευστική υποστήριξη εάν παρουσιαστεί παράλυση των αναπνευστικών μυών.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα μυοχαλαρωτικά, περιφερικώς δρώντες παράγοντες

ATC κωδικός: M03AX01.

Η βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α εμποδίζει τη χολινεργική μετάδοση στη νευρομυϊκή σύνδεση με την παρεμπόδιση της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης. Οι νευρικές απολήξεις των νευρομυικών συνδέσμων δεν ανταποκρίνονται πλέον στα νευρικά ερεθίσματα και εμποδίζεται η έκκριση του νευροδιαβιβαστή στις τελικές κινητικές πλάκες (χημική απονεύρωση). Η αποκατάσταση της μετάδοσης των ερεθισμάτων αποκαθίσταται με τον σχηματισμό νέων νευρικών απολήξεων και με επανασύνδεση με τις τελικές κινητικές πλάκες.

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης με τον οποίο η βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α ασκεί τη δράση της στις χολινεργικές νευρικές απολήξεις μπορεί να περιγραφεί με διαδικασία τεσσάρων διαδοχικών βημάτων τα οποία περιλαμβάνουν τα παρακάτω βήματα:

1. Σύνδεση: Η βαριά αλυσίδα της βοτουλινικής νευροτοξίνης τύπου Α συνδέεται με εξαιρετικά υψηλή εκτικότητα και συγγένεια με υποδοχείς που βρίσκονται μόνο στις χολινεργικές απολήξεις.
2. Ένταξη: Στένωση της μεμβράνης των νευρικών απολήξεων και απορρόφηση της τοξίνης μέσα στις νευρικές απολήξεις (ενδοκύτωση).
3. Μετατόπιση: Το αμινο-τελικό μέρος της βαριάς αλυσίδας της νευροτοξίνης δημιουργεί έναν πόρο στην κυστική μεμβράνη, ο δισουλφιδικός δεσμός διασπάται και η ελαφριά αλυσίδα της νευροτοξίνης περνάει μέσα από τον πόρο στο κυτταρόπλασμα.
4. Αποτέλεσμα: Μετά την απελευθέρωση της ελαφριάς αλυσίδας, διασπά με μεγάλη εξειδίκευση την πρωτεΐνη στόχο (SNAP 25) η οποία είναι απαραίτητη για την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης.

Η πλήρης αποκατάσταση της λειτουργίας/μετάδοσης ερεθισμάτων της κινητικής απόληξης μετά από την ενδομυϊκή έγχυση παρατηρείται υπό φυσιολογικές συνθήκες εντός 3-4 μηνών καθώς εκφύονται οι νευρικές απολήξεις και επανασυνδέονται με την κινητική απόληξη.

Αποτελέσματα των κλινικών μελετών

***Κάθετες Γραμμές μεταξύ των Φρυδιών που εμφανίζονται κατά το συνοφρύωμα (Μεσόφρυες Γραμμές Συνοφρύωσης)***

Συνολικά 994 ασθενείς με μέτριες ως σοβαρές μεσόφρυες γραμμές συνοφρύωσης στη μέγιστη συνοφρύωση συμμετείχαν σε μελέτες με το BOCOUTURE, στην ένδειξη για μεσόφρυες γραμμές συνοφρύωσης. Από αυτούς, 169 ασθενείς (≥ 18 ετών) έλαβαν BOCOUTURE στην Κύρια Περίοδο της βασικής, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης Φάσης ΙΙΙ, και 236 ασθενείς συμμετείχαν στην ανοιχτής επισήμανσης παράταση (OLEX) αυτής της μελέτης. Η επιτυχία της θεραπείας ορίστηκε ως «καμία» ή «ήπια» με βαθμολόγηση σε μια Κλίμακα Ρυτίδων Προσώπου 4-σημείων και αξιολογήθηκε από τον ερευνητή κατά την 4η εβδομάδα σε μέγιστο συνοφρύωμα. Η μελέτη απέδειξε μια στατιστικά σημαντική και κλινικά σχετική αποτελεσματικότητα του BOCOUTURE 20 μονάδες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το συνολικό ποσοστό επιτυχίας ήταν 51,5% στην ομάδα που έλαβε BOCOUTURE έναντι 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκε καμία επιδείνωση σε ασθενή που έλαβε BOCOUTURE στη βασική μελέτη. Αυτό επικυρώθηκε από τον υψηλότερο αριθμό αυτών που αποκρίθηκαν θετικά στην Ημέρα 30 σύμφωνα με την Κλίμακα Ρυτίδων Προσώπου στη μέγιστη συνοφρύωση, κατά την αξιολόγηση από τον ερευνητή και τον ασθενή, παρουσιάζοντας σημαντικά υψηλότερη αναλογία θετικών αποκρίσεων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 20 μονάδες BOCOUTURE, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Από την ανάλυση υποομάδων προέκυψε ότι η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς μεγαλύτερους από 50 ετών είναι χαμηλότερη σε σχέση με νεότερους ασθενείς. Από αυτούς τους ασθενείς, 113 ήταν στην ηλικία των 50 ετών ή νεότεροι και 56 ήταν μεγαλύτεροι των 50 ετών. Η αποτελεσματικότητα στους άντρες είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τις γυναίκες. Από αυτούς τους ασθενείς 33 ήταν άντρες και 136 ήταν γυναίκες.

Σε δυο συγκριτικές, προοπτικές, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές μελέτες (n=631) χρησιμοποιώντας μονές δόσεις (20 και 24 μονάδων αντίστοιχα), αποδείχθηκε η θεραπευτική ισοδυναμία του BOCOUTURE σε σύγκριση με ένα προϊόν Vistabel/Botox που περιέχει σύμπλοκο βοτουλινικής νευροτοξίνης τύπου Α (onabotulinumtoxinΑ, 900 KD). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το BOCOUTURE και το προϊόν σύγκρισης έχουν ίδια αποτελεσματικότητα και το ίδιο προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με μέτριες έως σοβαρές μεσόφρυες γραμμές συνοφρύωσης, όταν χρησιμοποιούνται με αναλογία μετατροπής δόσης 1:1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Η μακροχρόνια ασφάλεια σε θεραπεία των μεσόφρυων γραμμών συνοφρύωσης με επαναλαμβανόμενες δόσεις (20 μονάδες) έχει αποδειχθεί σε μία μελέτη Φάσης ΙΙΙ, για διάρκεια θεραπείας έως 2 έτη με έως 8 διαδοχικούς κύκλους έγχυσης (MRZ 60201-0609, n=796) [Rzany et al., 2013].

***Πλευρικές Περικογχικές Γραμμές που εμφανίζονται σε πλατύ χαμόγελο (Γραμμές του ποδιού της Χήνας).***

Σε μία μελέτη Φάσης ΙΙΙ, 111 εθελοντές με εμφάνιση μέτριων έως σοβαρών πλευρικών περικογχικών γραμμών (γραμμές του ποδιού της χήνας) σε πλατύ χαμόγελο υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12 μονάδες BOCOUTURE ή εικονικού φαρμάκου ανά πλευρά (δεξιά/αριστερή περιοχή του ματιού) συγκρίνοντας ένα σχήμα ενέσεων 3 και 4 σημείων. Η επιτυχία της θεραπείας ορίστηκε ως βελτίωση σε τουλάχιστον 1 σημείο σε μία κλίμακα 4-σημείων από έναν ανεξάρτητο εκτιμητή την 4η εβδομάδα με τη χρήση πρότυπων ψηφιακών φωτογραφιών που ελήφθησαν στο πλατύ χαμόγελο για κάθε περιοχή του ματιού σε σύγκριση με τη βάση αναφοράς. Και τα δυο σχήματα ενέσεων 3 και 4-σημείων υπερτερούν έναντι του εικονικού φαρμάκου. Για το σχήμα ενέσεων 3 σημείων το ποσοστό επιτυχίας ήταν 69,9% στην ομάδα του BOCOUTURE έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου που ήταν 21,4% και για το σχήμα ενέσεων 4 σημείων ήταν 68,7% έναντι 14,3% αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση σε εθελοντές που χορηγήθηκε το BOCOUTURE. Αυτό επικυρώθηκε από τον μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών που ανταποκρίθηκαν την Ημέρα 30, σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή και των ασθενών με βάση μια κλίμακα 4 σημείων στο πλατύ χαμόγελο η οποία έδειξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν, μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 12 μονάδες BOCOUTURE ανά περιοχή των ματιών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

***Άνω Γραμμές Προσώπου***

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του BOCOUTURE 54 έως 64 μονάδες στη συνδυασμένη θεραπεία των γραμμών άνω προσώπου (μεσόφρυες γραμμές συνοφρύωσης, πλευρικές περικογχικές γραμμές και οριζόντιες γραμμές μετώπου) διερευνήθηκαν σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης ΙΙΙ σε 156 άτομα. Ως ασθενείς με ανταπόκριση ορίστηκαν οι ασθενείς που εκτιμήθηκαν με «κανένα» ή «ήπιο» βαθμό στη μέγιστη σύσπαση, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή σύμφωνα με τις Κλίμακες 5 σημείων Αισθητικής Merz. Η ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στη θεραπεία και υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης με το BOCOUTURE στη θεραπεία των μεσόφρυων γραμμών συνοφρύωσης, των πλευρικών περικογχικών γραμμών και των οριζόντιων γραμμών μετώπου ξεχωριστά, καθώς και για όλες τις περιοχές σε συνδυασμό:

Ένα σύνολο 82,9% των ασθενών που έλαβαν BOCOUTURE έδειξαν απόκριση στις μεσόφρυες γραμμές συνοφρύωσης, ενώ κανείς ασθενής με εικονικό φάρμακο δεν έδειξε απόκριση. Στις πλευρικές περικογχικές γραμμές, απόκριση παρατηρήθηκε σε σύνολο 63,8% των ασθενών που έλαβαν BOCOUTURE σε σύγκριση με το 2,0% των ασθενών με εικονικό φάρμακο. Ένα σύνολο 71,4% των ασθενών που έλαβαν BOCOUTURE έδειξαν απόκριση στις οριζόντιες γραμμές μετώπου, ενώ μόνο ένας ασθενής με εικονικό φάρμακο (2,0%) είχε απόκριση. Στο συνδυασμό και των τριών περιοχών, απόκριση αναφέρθηκε στην πλειονότητα των ατόμων στην ομάδα του BOCOUTURE (54,3%) και σε κανένα από τα άτομα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,0%).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το BOCOUTURE σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία ρυτίδων που επάγονται από μύες (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες για την παιδιατρική χρήση).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Γενικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας*

Κλασσικές μελέτες κινητικής και κατανομής δεν μπορούν να διεξαχθούν με βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α διότι η δραστική ουσία εφαρμόζεται σε μικρές ποσότητες (τρισεκατομμυριοστό του γραμμαρίου ανά ένεση) και συνδέεται γρήγορα και μη αναστρέψιμα με τις χολινεργικές νευρικές απολήξεις.

Η βοτουλινική τοξίνη τύπου Α στη φυσική της κατάσταση είναι ένα σύμπλεγμα υψηλού μοριακού βάρους το οποίο επιπρόσθετα με την νευροτοξίνη (150 kD), περιέχει άλλες μη τοξικές πρωτεΐνες, όπως αιματοσυγκολλητίνες και μη-αιματοσυγκολλητίνες. Σε αντίθεση με τα συνήθη παρασκευάσματα που περιέχουν σύμπλεγμα βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α, το BOCOUTURE περιέχει καθαρή (150 kD) νευροτοξίνη διότι είναι ελεύθερο από συμπλέγματα πρωτεϊνών, και επομένως έχει χαμηλό περιεχόμενο ξένης πρωτεΐνης. Το περιεχόμενο ξένης πρωτεΐνης που χορηγείται θεωρείται ως ένας από τους παράγοντες δευτερογενούς αποτυχίας της θεραπείας.

Η βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α καταδείχθηκε ότι υπόκειται σε ανάδρομη νευραξονική μεταφορά μετά από ενδομυϊκή ένεση. Εν τούτοις, δεν έχει εντοπιστεί ανάδρομη διέλυση της δραστικής βοτουλινικής νευροτοξίνης τύπου Α, μέσω τω συνάψεων, στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε θεραπευτικά σχετικές δόσεις.

Η συνδεδεμένη με τους υποδοχείς βοτουλινική νευροτοξίνη τύπου Α καταλήγει με ενδοκυττάρωση στην νευρική απόληξη πριν να φτάσει το στόχο της (SNAP 25) και τότε αποικοδομείται ενδοκυτταρικά. Τα ελεύθερα μόρια της βοτουλινικής νευροτοξίνης τύπου Α που δεν έχουν συνδεθεί με τους υποδοχείς στις προσυναπτικές χολινεργικές νευρικές απολήξεις προσλαμβάνονται με φαγοκυττάρωση ή -πινοκυττάρωση και αποικοδομούνται όπως οποιαδήποτε πρωτεΐνη.

*Κατανομή της δραστικής ουσίας στους ασθενείς*

Φαρμακοκινητικές μελέτες στον άνθρωπο, με το BOCOUTURE δεν έχουν πραγματοποιηθεί για τους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν δείχνουν ιδιαίτερο κίνδυνο για το καρδιαγγειακό και το εντερικό σύστημα, με βάση συμβατικές φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας.

Τα ευρήματα από μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης που διενεργήθηκαν για τη συστηματική τοξικότητα του BOCOUTURE σε ζώα, σχετίστηκαν κυρίως με τη φαρμακοδυναμική δράση π.χ. ατονία, πάρεση και ατροφία των μυών όπου έχει εφαρμοστεί έγχυση.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις τοπικής δυσανεξίας. Οι μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με το BOCOUTURE δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών κονίκλων ούτε άμεσες επιδράσεις στην εμβρυική ή στην προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη σε επίμυες και/ή σε κονίκλους. Εν τούτοις, σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας, η χορήγηση του BOCOUTURE σε διαφορετικά μεσοδιαστήματα (ημερησίως ή λιγότερο συχνά), σε δοσολογικά επίπεδα που εμφανίζουν μειώσεις στο σωματικό βάρος της μητέρας αύξησε τον αριθμό των αποβολών σε κονίκλους και μείωσε ελαφρά το σωματικό βάρος του εμβρύου σε επίμυες. Συνεχής συστηματική έκθεση της μητέρας κατά τη διάρκεια της (άγνωστης) ευαίσθητης φάσης της οργανογένεσης ως προαπαιτούμενο για την πρόκληση τερατογόνου δράσης δεν μπορεί να θεωρηθεί απαραίτητα δεδομένη σε αυτές τις μελέτες. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, τα περιθώρια ασφάλειας όσον αφορά στην κλινική θεραπεία ήταν γενικά χαμηλά σε υψηλές κλινικές δόσεις.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονοτοξικότητας ή καρκινογόνου δράσης με το BOCOUTURE.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ανθρώπινη λευκωματίνη

Σακχαρόζη

**6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιχθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Ανασυσταμένο διάλυμα:

Η χημική και φυσική εντός χρήσης σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία από 2°C ως 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος φύλαξης σε χρήση και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε 2°C – 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος: βλέπε παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο (γυάλινο, τύπου 1) με πώμα (από βρωμοβουτυλιωμένο ελαστικό) και απαραβίαστο κλείστρο (από αλουμίνιο).

Μεγέθη συσκευασιών 1, 2, 3 ή 6 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Ανασύσταση

Το BOCOUTURE ανασυστάται πριν τη χρήση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%). Η ανασύσταση και η αραίωση πρέπει να γίνονται σε συμφωνία με τους κανόνες καλής κλινικής πρακτικής, ιδιαίτερα σε σχέση με την αντισηψία.

Θεωρείται ορθή πρακτική να γίνεται ανασύσταση του περιεχομένου του φιαλιδίου και να προετοιμάζεται η σύριγγα πάνω από απορροφητικό χαρτί με πλαστική επένδυση, ώστε να συλλεχθούν τα υγρά διασποράς. Μια κατάλληλη ποσότητα διαλύματος χλωριούχου νατρίου εισάγεται στη σύριγγα. Για την ανασύσταση συνιστάται η χρήση βελόνας A 20-27 G με λοξοτομημένο άκρο. Μετά από κάθετη εισαγωγή της βελόνας μέσω του ελαστικού πώματος, ο διαλύτης ενίεται ήπια μέσα στο φιαλίδιο προκειμένου να αποφευχθεί ο σχηματισμός αφρού. Το φιαλίδιο πρέπει να απορρίπτεται εάν το κενό αέρος δεν επιτρέψει στο διαλύτη να εισέλθει σε αυτό. Αφαιρέστε τη σύριγγα από το φιαλίδιο και αναμίξτε το BOCOUTURE με το διαλύτη με προσοχή ανακινώντας κυκλικά και αναστρέφοντας το φιαλίδιο – μην ανακινείτε έντονα. Εάν χρειαστεί, η βελόνα που χρησιμοποιήθηκε για την ανασύσταση θα πρέπει να παραμένει στο φιαλίδιο και η απαιτούμενη ποσότητα διαλύματος θα πρέπει να αντληθεί με νέα αποστειρωμένη σύριγγα κατάλληλη για ένεση.



Μετά την ανασύστασή του, το BOCOUTURE είναι διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

Το BOCOUTURE δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το ανασυσταμένο διάλυμα έχει θολή εμφάνιση ή περιέχει κροκιδώδη ή σωματιδιακή ύλη.

Πιθανές αραιώσεις για το BOCOUTURE 50 και 100 μονάδων αναφέρονται στον ακόλουθο πίνακα:

|  |  |
| --- | --- |
| **Προκύπτουσα δόση**(σε μονάδες ανά 0.1 ml) | **Προστιθέμενος διαλύτης**(ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9 %)) |
| **Φιαλίδιο με 50 μονάδες** | **Φιαλίδιο με 100 μονάδες** |
| **5 μονάδες** | 1 ml | 2 ml |
| **4 μονάδες** | 1.25 ml | 2.5 ml |

Οποιοδήποτε διάλυμα προς ένεση το οποίο έχει φυλαχθεί για πάνω από 24 ώρες όπως επίσης οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Διαδικασία που ακολουθείται για την ασφαλή απόρριψη των φιαλιδίων, συριγγών και των υλικών που χρησιμοποιηθήκαν

Τυχόν αχρησιμοποίητα φιαλίδια ή υπόλειμμα διαλύματος στο φιαλίδιο και/ή στις σύριγγες πρέπει να αποστειρωθούν σε κλίβανο. Εναλλακτικά, η υπολειπόμενη ποσότητα BOCOUTURE μπορεί να αδρανοποιηθεί προσθέτοντας ένα από τα ακόλουθα διαλύματα: αιθανόλη 70%, ισοπροπανόλη 50%, 0.1 % SDS (ανιονικό απορρυπαντικό), αραιωμένο διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0.1 Ν NaOH) ή αραιωμένο διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (τουλάχιστον 0,1% NaOCl).

Μετά την αδρανοποίηση χρησιμοποιημένα φιαλίδια, σύριγγες και υλικά δεν πρέπει να αδειάζονται και πρέπει να απορρίπτονται σε κατάλληλα δοχεία και η διάθεσή τους να γίνεται σε συμφωνία με τις τοπικές απαιτήσεις.

Συστάσεις σε περίπτωση που προκύψει συμβάν κατά το χειρισμό της Βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α

1. Υγρά διασποράς του προϊόντος πρέπει να σκουπίζονται: είτε χρησιμοποιώντας απορροφητικό υλικό διαβρεγμένο με οποιοδήποτε από τα ανωτέρω αναφερόμενα διαλύματα) σε περίπτωση κόνεως ή με ξηρό απορροφητικό υλικό στην περίπτωση του ανασυσταμένου προϊόντος.
2. Οι μολυσμένες επιφάνειες πρέπει να καθαρίζονται χρησιμοποιώντας απορροφητικό υλικό διαβρεγμένο με οποιοδήποτε από τα ανωτέρω αναφερόμενα διαλύματα και μετά να στεγνώνονται.
3. Εάν ένα φιαλίδιο είναι σπασμένο, προχωρήστε όπως αναφέρεται παραπάνω συλλέγοντας προσεκτικά τα κομμάτια του σπασμένου γυαλιού και σκουπίζοντας το προϊόν, αποφεύγοντας τραυματισμό του δέρματος.
4. Αν το προϊόν έρθει σε επαφή με το δέρμα ξεπλύνετε την προσβεβλημένη περιοχή με άφθονο νερό.
5. Αν το προϊόν έρθει σε επαφή με τα μάτια, ξεπλύνετε επιμελώς με άφθονο νερό ή με οφθαλμικό διάλυμα πλυσίματος.
6. Αν το προϊόν έρθει σε επαφή με μια πληγή, τραύμα ή εγκοπή του δέρματος ξεπλύνετε επιμελώς με άφθονο νερό και λάβετε τα κατάλληλα ιατρικά μέτρα ανάλογα με την ενιέμενη δόση.

Αυτές οι οδηγίες για τη χρήση, το χειρισμό και την απόρριψη πρέπει να ακολουθούνται πιστά.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merz Pharmaceuticals GmbH

Eckenheimer Landstraße 100

60318 Frankfurt/Main

Γερμανία

Αριθμός Τηλεφώνου: 0 69/15 03-1

Αριθμός Φαξ: 0 69/1503-200

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BOCOUTURE 50 μονάδες κόνις για ενέσιμο διάλυμα: 21063/6-4-2015

BOCOUTURE 100 μονάδες κόνις για ενέσιμο διάλυμα: υπό έγκριση προϊόν

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

BOCOUTURE 50 μονάδες κόνις για ενέσιμο διάλυμα: 4-7-2011

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**