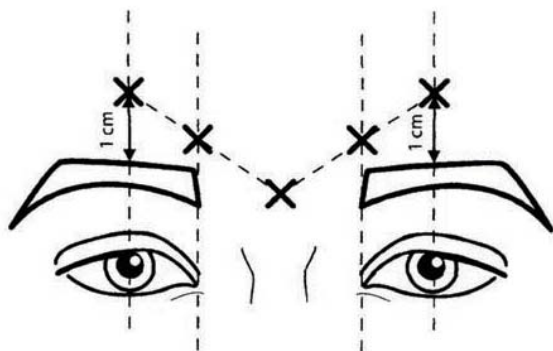


## AZZALURE

### Riassunto delle caratteristiche del prodotto

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** Azzalure, 10 unità Speywood 70.05 mi, polvere per soluzione iniettabile. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Tossina botulinica tipo AMO unità Speywood \*\*/0,05 mi di soluzione ricostituita. Flaconcino contenente 125 unità. ^Tossina botulinica di Clostridium botulinum tipo A - complesso-emoagglutinina. \*\* Una unità Speywood (U) è la dose letale media iniettata per via intraperitoneale nel topo (DL50). Le unità Speywood di Azzalure sono specifiche di questa preparazione e non sono intercambiabili con quelle di altri preparati a base di tossina botulinica. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Polvere per soluzione iniettabile. Polvere bianca. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Azzalure è indicato per il miglioramento temporaneo dell'aspetto delle rughe d'espressione glabellari (rughe verticali tra le sopracciglia) di grado da moderato a severo, osservabili al corrugamento della fronte in soggetti adulti d'età inferiore a 65 anni, quando la severità di tali rughe ha un importante impatto psicologico per il paziente. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Le unità di tossina botulinica differiscono tra i diversi medicinali. Le unità Speywood di Azzalure sono specifiche di questa preparazione e non sono intercambiabili con quelle di altri preparati a base di tossina botulinica. Azzalure deve essere somministrato solamente da medici appropriatamente qualificati, con comprovata esperienza nel trattamento e muniti delle necessarie attrezzature. Una volta ricostituito, Azzalure deve essere utilizzato per trattare un solo paziente durante una singola seduta. Prima dell'iniezione, il prodotto deve essere ricostituito. Le relative istruzioni sono riportate nel paragrafo 6.6. Rimuovere qualsiasi traccia di trucco e disinfettare la cute con un antisettico per uso topico. Le iniezioni intramuscolari devono essere eseguite ad angolo retto rispetto alla superficie cutanea utilizzando un ago sterile da 29-30 gauge. La dose raccomandata è di 50 unità Speywood (0,25 mi di soluzione ricostituita) di Azzalure da suddividere in 5 punti di inoculo. 10 unità Speywood (0,05 mi di soluzione ricostituita) vanno somministrate per via intramuscolare in ciascuno dei 5 punti: due iniezioni in ciascun muscolo corrugatore ed una nel muscolo procerus in prossimità dell'angolo nasofrontale. come da illustrazione:



I punti anatomici possono essere individuati più facilmente se osservati e palpato a corrugamento massimo della fronte. Prima dell'iniezione, posizionare fermamente il pollice o l'indice al di sotto del bordo orbitale per prevenire la diffusione del prodotto nell'area sottostante. Durante l'iniezione, l'ago deve essere orientato verso la parte superiore e mediale. Al fine di ridurre il rischio di ptosi, evitare di effettuare iniezioni in prossimità del muscolo elevatore della palpebra superiore, specialmente nei pazienti con complessi depressore-sopraccigliari più ampi

(depressorsupercilii). Le iniezioni nel muscolo corrugatore devono essere eseguite nella parte centrale del muscolo, almeno 1 cm sopra l'arco sopraccigliare. L'intervallo tra i trattamenti dipende dalla risposta individuale del paziente dopo valutazione. Negli studi clinici è stato dimostrato un effetto ottimale fino a 4 mesi dopo le iniezioni. In alcuni pazienti l'effetto era ancora presente a 5 mesi (vedere paragrafo 5.1). L'intervallo tra i trattamenti non deve essere inferiore ai tre mesi. Nel caso di fallimento del trattamento o di diminuzione dell'effetto dopo cicli terapeutici ripetuti, è necessario prendere in considerazione terapie alternative. Nel caso di fallimento della terapia dopo la prima seduta di trattamento, è necessario considerare i seguenti approcci: • Analisi delle cause dell'insuccesso, ad es. la selezione scorretta dei muscoli trattati, la tecnica di iniezione e la formazione di anticorpi in grado di neutralizzare la tossina botulinica; • Rivalutazione dell'adeguatezza del trattamento con tossina botulinica tipo A. **4.3 Controindicazioni** Azzalure è controindicato: - In soggetti con ipersensibilità accertata alla tossina botulinica

tipo A o ad uno qualsiasi degli eccipienti della formulazione; - In presenza di infezioni nei siti proposti per l'inoculo; - In presenza di miastenia grave, di sindrome di Eaton Lambert o di sclerosi laterale amiotrofica.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Azzalure deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con rischio, o con evidenza clinica, di una marcata alterazione della trasmissione neuromuscolare. Tali pazienti possono manifestare un'aumentata sensibilità ad agenti come Azzalure che può risultare in un'eccessiva debolezza muscolare. Molto raramente sono state segnalate reazioni avverse possibilmente legate alla diffusione degli effetti della tossina a siti lontani dalla sede di somministrazione. I pazienti trattati con dosi terapeutiche del prodotto possono manifestare un'eccessiva debolezza muscolare. L'iniezione di Azzalure non è raccomandata in pazienti con storia di disfagia e di difficoltà respiratorie. I pazienti o coloro che li assistono devono essere avvisati di richiedere immediato soccorso nel caso di comparsa di disturbi della deglutizione, della parola o della respirazione. La dose e la frequenza della somministrazione raccomandate per Azzalure non devono essere superate. Prima di somministrare Azzalure, è necessario studiare l'anatomia del volto del paziente. Devono essere prese in considerazione eventuali asimmetrie del volto, ptosi, dermatocalasi eccessiva, presenza di cicatrici ed altre eventuali alterazioni anatomiche causate da interventi chirurgici pregressi. È necessario prestare particolare cautela quando si usa Azzalure in presenza di infiammazione a carico del(i) sito(i) d'inoculo prescelto(i) o quando il muscolo che si intende iniettare mostra eccessiva debolezza o atrofia. Come per tutte le iniezioni intramuscolari, la terapia con Azzalure non è raccomandata per i pazienti che hanno un tempo di sanguinamento prolungato. Iniezioni somministrate ad intervalli più brevi o con dosaggi maggiori di quelli raccomandati possono aumentare il rischio di formazione di anticorpi verso la tossina botulinica. Clinicamente, la formazione di anticorpi neutralizzanti può ridurre l'efficacia del successivo trattamento. Non è noto l'effetto della somministrazione di neurotossine botuliniche differenti contemporaneamente ad un ciclo terapeutico con Azzalure, pertanto ciò deve essere evitato. È obbligatorio utilizzare Azzalure per trattare un solo paziente e durante una singola seduta. Il prodotto in eccesso non utilizzato deve essere smaltito secondo le istruzioni riportate nel paragrafo 6.6. Devono essere prese precauzioni particolari durante la preparazione e la somministrazione del prodotto, così come anche per l'inattivazione e lo smaltimento del prodotto residuo non utilizzato (vedere paragrafo 6.6).

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** Il trattamento concomitante di Azzalure con aminoglicosidi o con altri farmaci che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare (ad es. gli agenti curaro-simili) deve essere effettuato con cautela, poiché l'effetto della tossina botulinica tipo A ne può risultare potenziato. Non sono stati effettuati studi di interazione. Non sono state segnalate altre interazioni di rilevanza clinica.

**4.6 Gravidanza e allattamento. Gravidanza** Azzalure non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso della tossina botulinica tipo A in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva a dosaggi elevati (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

**Allattamento** Non esistono dati circa l'escrezione di Azzalure nel latte umano. L'uso di Azzalure durante l'allattamento non è raccomandato.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Esiste la possibilità di debolezza muscolare localizzata o di disturbi della vista associati all'uso di questo medicinale, che potrebbero pregiudicare temporaneamente la capacità di guidare o usare macchinari.

**4.8 Effetti indesiderati** Nei diversi studi clinici sono stati esposti ad Azzalure più di 1900 pazienti. Negli studi clinici centrali, in doppio-cieco controllati verso placebo, ed in aperto a lungo termine, oltre 1500 pazienti con rughe glabellari di grado moderato-severo sono stati trattati con il dosaggio raccomandato di 50 unità. Negli studi centrali con dosi singole in doppio-cieco e controllati verso placebo, il 22,3% dei pazienti trattati con il dosaggio raccomandato di Azzalure (50 U) ed il 16,6% dei pazienti trattati con placebo hanno manifestato reazioni correlate al trattamento, alla tecnica di iniezione, o ad entrambi. Nello studio a lungo termine di fase III, in aperto, nel quale i pazienti sono stati sottoposti a più cicli di iniezioni, il 26% dei pazienti ha manifestato almeno una reazione correlata al trattamento dopo la prima iniezione. L'incidenza delle reazioni correlate al trattamento o alla tecnica di iniezione è andata diminuendo nel corso della ripetizione dei cicli. Le più frequenti reazioni correlate al medicinale sono mal di testa e reazioni nel sito d'iniezione. In generale, le reazioni correlate al trattamento o alla tecnica dell'iniezione si verificano entro la prima settimana dopo il trattamento e sono transitorie. La maggior parte delle reazioni segnalate era di grado lieve-moderato e reversibile. La frequenza degli effetti indesiderati è classificata come di seguito: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ).

< 1/100); raro ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000): molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso	<u>Molto comune</u> Mal di testa <u>Comune</u> Paresi facciale (principalmente paresi del sopracciglio) <u>Non comune</u> Capogiro
Patologie dell'occhio	<u>Comune</u> Astenopia, ptosi, edema palpebrale, aumentata lacrimazione, secchezza oculare, spasmi della muscolatura peri-oculare <u>Non comune</u> Disturbi visivi, visione offuscata, diplopia <u>Raro</u> Disturbo del movimento oculare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Non comune</u> Prurito, rash cutanei <u>Raro</u> Orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Molto comune</u> Reazioni nella sede di iniezione (ad es. eritema, edema, irritazione, rash, prurito, parestesia, dolore, fastidio, sensazione di bruciore e contusione)
Disturbi del sistema immunitario	<u>Non comune</u> Ipersensibilità

Gli effetti indesiderati risultanti dalla diffusione degli effetti della tossina a siti lontani dalla sede di somministrazione sono stati riportati molto raramente con la tossina botulinica (eccessiva debolezza muscolare, disfagia, polmonite da aspirazione con esito fatale, in alcuni casi) (vedere paragrafo 4.4). **4.9 Sovradosaggio** Durante gli studi clinici non si sono verificati casi di sovradosaggio. È prevedibile che dosi eccessive di tossina botulinica possano provocare debolezza neuromuscolare accompagnata da una varietà di sintomi. Laddove dosi eccessive del medicinale determinino una paralisi dei muscoli respiratori, può essere necessario un supporto respiratorio. Nel caso di sovradosaggio del prodotto, le condizioni mediche del paziente devono essere monitorate per l'insorgenza di eccessiva debolezza muscolare o di paralisi muscolare. Se necessario, si deve anche istituire un trattamento sintomatico. I sintomi di sovradosaggio potrebbero non manifestarsi immediatamente dopo l'iniezione. Per i pazienti che presentano sintomi di intossicazione da tossina botulinica tipo A (ad es. una combinazione di debolezza muscolare, ptosi, diplopia, difficoltà a deglutire e a parlare o paralisi dei muscoli respiratori) si deve considerare un ricovero in ospedale. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: altri miorilassanti ad azione periferica. Codice ATC: M03AX01. L'effetto farmacodinamico principale della tossina botulinica di Clostridium botulinum tipo A è dovuto ad una denervazione chimica del muscolo trattato che determina una quantificabile diminuzione del potenziale d'azione muscolare, causando una riduzione localizzata o una paralisi dell'attività muscolare. **Dati clinici** Nel corso dello sviluppo clinico di Azzalure, hanno partecipato ai diversi studi clinici più di 2600 pazienti. Negli studi clinici, 1907 pazienti con rughe glabellari di grado

moderato-severo sono stati trattati con il dosaggio raccomandato di 50 unità Speywood. Di questi, 305 sono stati trattati con 50 U durante due studi registrativi in doppio-cieco e controllati verso placebo di fase III e 1200 sono stati trattati con 50 U in uno studio a lungo termine di fase III, in aperto e con somministrazioni ripetute. I rimanenti pazienti sono stati trattati in studi di supporto e con somministrazione di dosaggi diversi. Il tempo mediano per la comparsa della risposta è stato di 2-3 giorni dopo il trattamento, con un effetto massimo osservato al trentesimo giorno. In entrambi gli studi

registrativi controllati verso placebo, di fase III, le iniezioni di Azzalure hanno ridotto in misura significativa la severità delle rughe glabellari per un periodo fino a 4 mesi. In uno dei due studi, l'effetto rimaneva ancora significativo dopo 5 mesi. Trenta giorni dopo l'iniezione del prodotto, la valutazione degli sperimentatori ha mostrato che il 90% (273/305) dei pazienti aveva risposto al trattamento (non presentava rughe glabellari, o ne presentava di grado lieve alla massima contrazione dei muscoli frontali), rispetto al 3% (4/153) dei pazienti trattati con placebo. Cinque mesi dopo l'iniezione, il 17% (32/190) dei pazienti trattati con Azzalure erano ancora responder al trattamento rispetto all'1% (1/92) dei pazienti trattati con placebo nello studio in oggetto. La valutazione degli stessi pazienti, alla massima contrazione della fronte dopo trenta giorni ha dato un indice di risposta pari all'82% (251/305) per quelli trattati con Azzalure e del 6% (9/153) per quelli trattati con placebo. La percentuale dei pazienti che ha riportato un miglioramento di due punti a giudizio dello sperimentatore, alla massima contrazione della fronte, nello studio registrativo di fase III (che includeva tale valutazione) era pari al 77% (79/103). Un sottogruppo di 177 pazienti prima del trattamento presentava a riposo rughe glabellari di grado moderato o severo. Una valutazione di questi soggetti da parte degli sperimentatori, a trenta giorni dal trattamento, ha dimostrato che il 71 % (125/177) dei pazienti trattati con Azzalure poteva essere considerato responder, contro il 10% (8/78) dei pazienti trattati con placebo. Lo studio a lungo termine, in aperto e con somministrazioni ripetute ha dimostrato che il tempo mediano di 3 giorni per la comparsa della risposta è stato mantenuto per tutti i cicli terapeutici. Il tasso di risposta alla massima contrazione della fronte, determinato dallo sperimentatore al giorno 30 è stato mantenuto anche per gli altri cicli terapeutici (nell'intervallo compreso tra 80% e 91 % osservato nel corso dei 5 cicli), il tasso di risposta osservato a riposo per i cicli con somministrazioni ripetute era compatibile con quanto osservato negli studi dopo somministrazione di una dose singola, con una percentuale da 56% al 74% di pazienti trattati con Azzalure valutati responder a giudizio dello sperimentatore a trenta giorni dal trattamento. Nessuno degli obiettivi clinici includeva una valutazione oggettiva dell'impatto psicologico sul paziente.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche** Non è prevedibile che, dopo iniezione intramuscolare nel dosaggio raccomandato, Azzalure sia presente nel sangue periferico in quantità dosabile. Pertanto, non sono stati effettuati studi di farmacocinetica con Azzalure.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza** In studi sulla funzione riproduttiva effettuati nel ratto e nel coniglio, è stata osservata una severa tossicità materna associata a perdite dell'impianto dopo somministrazione di dosaggi elevati. Con dosi pari a 60 -100 volte la dose raccomandata per l'uso umano (50 U) somministrate a conigli e ratti rispettivamente non è stata osservata alcuna tossicità per l'embrione o per il feto. Non è stato osservato alcun effetto teratogeno in queste specie. Nei ratti, la fertilità è risultata diminuita sia nei maschi che nelle femmine per un minore tasso di accoppiamento conseguente alla paralisi muscolare dopo la somministrazione di dosi elevate. In uno studio di tossicità cronica effettuato nel ratto, non è emersa alcuna indicazione di tossicità sistemica con dosi pari a 75 volte la dose raccomandata per l'uso umano (50 U) ripartite in parti uguali tra i due glutei. Studi di tossicità acuta, tossicità cronica e tollerabilità locale nel sito di somministrazione non hanno evidenziato alcun effetto avverso insolito né a livello locale né a livello sistemico dopo somministrazione di dosi clinicamente rilevanti.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti** Albumina umana 200 g/L. Lattosio monoidrato.

**6.2 Incompatibilità** Questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

**6.3 Periodo di validità** 2 anni. Soluzione ricostituita: da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, la stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 4 ore ad una temperatura compresa tra i 2°C - 8°C.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Per la conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore** 125 unità Speywood in polvere in un flaconcino di vetro Tipo I, con tappo di chiusura in alobutile dotato di sigillo in alluminio. Confezione da 1 o 2 flaconcino(i). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Le istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento devono essere seguite rigorosamente. La ricostituzione del prodotto deve essere effettuata secondo le norme di buona pratica, specialmente per quanto riguarda l'asepsi. Azzalure deve essere ricostituito con 0.63 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per uso iniettabile. Questo produrrà una soluzione trasparente contenente 125 unità Speywood di principio attivo ad una concentrazione di 10 U per 0,05 ml di soluzione ricostituita. La misurazione accurata di 0.63 ml si può ottenere utilizzando siringhe da insulina da 1 ml. Queste sono graduate ad 1 ml con tacche da 0,1 e 0,01 ml.

RACCOMANDAZIONI PER LO SMALTIMENTO DI MATERIALI CONTAMINATI Immediatamente dopo l'uso e prima dello smaltimento, la soluzione di Azzalure ricostituita e non utilizzata (rimasta nel flaconcino o nella siringa) deve essere resa inattiva con 2 ml di soluzione di ipoclorito di sodio diluita allo 0,55% (soluzione Dakin). I flaconcini, le siringhe ed i materiali utilizzati non devono essere vuotati e devono essere raccolti in contenitori appositi e smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. RACCOMANDAZIONI NEL CASO CHE SI VERIFICHINO UN INCIDENTE DURANTE LA MANIPOLAZIONE DELLA TOSSINA BOTULINICA

- Asciugare eventuale prodotto versato servendosi di un materiale assorbente impregnato con una soluzione di ipoclorito di sodio (candeggina) in caso di polvere oppure con un materiale assorbente asciutto in caso di prodotto ricostituito.
- Le superfici contaminate devono essere pulite servendosi di un materiale assorbente impregnato con una soluzione di ipoclorito di sodio (candeggina) e infine asciugate.
- Nel caso di rottura di un flaconcino, procedere come indicato sopra raccogliendo con attenzione i frammenti di vetro e asciugando il prodotto, facendo attenzione a non ferirsi.
- Qualora il prodotto venga a contatto con la pelle, lavare l'area contaminata con una soluzione di ipoclorito di sodio (candeggina) e quindi sciacquare abbondantemente con acqua. « Se il prodotto viene a contatto con gli occhi, sciacquare abbondantemente con acqua o con una soluzione oftalmica per il lavaggio degli occhi.

- Se il prodotto viene a contatto con una lesione della cute, sciacquare abbondantemente con acqua e prendere le misure appropriate in base alla dose con cui si è stati contaminati. Queste istruzioni per la manipolazione e lo smaltimento devono essere seguite rigorosamente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Ipsen S.p.A, Via A. Pigino, 16 - 20156 Milano

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** AZZALURE, 10 unità Speywood/0,05 ml - 1 flaconcino da 125 unità Speywood AIC n 039063019/M. AZZALURE, 10 unità Speywood/0,05 ml - 2 flaconcini da 125 unità Speywood. AIC n 039063021/M.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data di autorizzazione: 21.07.2009.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Notifica AIFA del 16.09.2010.