

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NeuroBloc 5000 U/ml soluzione iniettabile.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 5000 U di tossina botulinica di tipo B.  
Ogni flaconcino da 0,5 ml contiene 2500 U di tossina botulinica di tipo B.  
Ogni flaconcino da 1,0 ml contiene 5000 U di tossina botulinica di tipo B.  
Ogni flaconcino da 2,0 ml contiene 10.000 U di tossina botulinica di tipo B.  
Prodotto in cellule di *Clostridium botulinum* sierotipo B (Ceppo Bean).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.  
Soluzione limpida da incolore a giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

NeuroBloc è indicato nel trattamento della distonia cervicale (torcicollo) negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

NeuroBloc deve essere somministrato esclusivamente da un medico che abbia familiarità ed esperienza nel trattamento della distonia cervicale e nell'uso delle tossine botuliniche.

Limitato esclusivamente all'uso ospedaliero.

#### Posologia

La dose iniziale è 10.000 U, da ripartire fra due - quattro dei muscoli maggiormente colpiti. I dati degli studi clinici suggeriscono un rapporto di dipendenza tra il grado di efficacia e la dose, ma poiché questi studi non erano stati statisticamente disegnati per confrontare dosi diverse non hanno mostrato significative differenze tra le dosi da 5000 U e 10.000 U. Pertanto, è possibile considerare anche una dose iniziale di 5000 U, sebbene con una dose di 10.000 U sussistano maggiori probabilità di un beneficio clinico.

Ripetere le iniezioni secondo necessità per mantenere una buona funzionalità e minimizzare il dolore. In studi clinici a lungo termine, la frequenza di somministrazione media è stata approssimativamente ogni 12 settimane; tuttavia, essa può variare da soggetto a soggetto e una percentuale di pazienti ha mantenuto un miglioramento significativo rispetto al basale per 16 settimane o più. La frequenza di somministrazione deve pertanto essere adattata sulla base della valutazione clinica/risposta del singolo paziente.

Nel caso di pazienti con ridotta massa muscolare, aggiustare la dose in base al fabbisogno di trattamento del singolo paziente.

La potenza di questo medicinale è espressa in NeuroBloc 5000 U/ml. Queste unità non sono intercambiabili con le unità utilizzate per esprimere la potenza di altri preparati a base di tossine botuliniche (vedere paragrafo 4.4).

## Popolazioni speciali

### Anziani

Non è richiesto un aggiustamento della dose negli anziani di età  $\geq 65$  anni.

### Insufficienza epatica e renale

Non sono stati condotti studi su pazienti affetti da insufficienza epatica o renale. Tuttavia, le caratteristiche farmacologiche non indicano la necessità di modificare la dose.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di NeuroBloc nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

NeuroBloc deve essere esclusivamente somministrato per iniezione intramuscolare. Prestare particolare attenzione a non iniettarlo in un vaso sanguigno.

La dose iniziale di 10.000 U deve essere ripartita fra due - quattro dei muscoli maggiormente colpiti.

Per consentire la ripartizione della dose totale tra diverse iniezioni, NeuroBloc può essere diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%); tale soluzione deve essere usata immediatamente. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Non somministrare NeuroBloc ad individui con diagnosi di malattia neuromuscolare (come sclerosi laterale amiotrofica o neuropatia periferica) o disordini articolari neuromuscolari (es. miastenia grave o sindrome di Lambert-Eaton).

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

NeuroBloc deve essere esclusivamente somministrato per via intramuscolare.

La sicurezza di NeuroBloc al di fuori dell'indicazione approvata non è stata stabilita. Questa avvertenza comprende l'uso nei bambini e in qualsiasi indicazione diversa dalla distonia cervicale. I rischi, che possono comprendere la morte, possono superare i potenziali benefici.

### Sieroconversione

Come avviene con molte proteine biologiche/biotecnologiche utilizzate come agenti terapeutici, la somministrazione ripetuta di NeuroBloc può essere associata, in alcuni pazienti, allo sviluppo di anticorpi neutralizzanti la Tossina Botulinica di Tipo B. I dati di immunogenicità derivati da tre studi clinici a lungo termine indicano che circa un terzo dei pazienti sviluppa anticorpi, come determinato dal test di neutralizzazione/protezione nel topo, a seconda della durata di esposizione (vedere paragrafo 5.1).

Un'indagine sulle conseguenze della sieroconversione ha dimostrato che la presenza di anticorpi non è sinonimo di perdita di risposta clinica, e non influisce sul profilo di sicurezza generale. È tuttavia incerta la rilevanza clinica della presenza di anticorpi determinata dal test di neutralizzazione/protezione nel topo.

Si deve usare cautela nei pazienti affetti da problemi di sanguinamento o in pazienti che ricevono terapia anticoagulante.

#### Diffusione dell'effetto della tossina

Sono stati segnalati effetti neuromuscolari associati alla diffusione della tossina in aree distanti dal sito di somministrazione (vedere paragrafo 4.8). Questi effetti comprendono disfagia e difficoltà respiratorie.

#### Disturbi neuromuscolari preesistenti

I pazienti trattati con dosi terapeutiche possono manifestare una debolezza muscolare accentuata. I pazienti con disturbi neuromuscolari possono avere un rischio maggiore di manifestare effetti clinicamente significativi, inclusa disfagia grave e compromissione respiratoria, in seguito alla somministrazione delle dosi tipiche di NeuroBloc (vedere paragrafo 4.3).

In seguito al trattamento con Tossina Botulinica di Tipo A/B vi sono state segnalazioni spontanee di disfagia, di polmonite da aspirazione e/o di una malattia respiratoria potenzialmente fatale.

I bambini (uso non approvato) e i pazienti con disturbi neuromuscolari sottostanti, compresa difficoltà a deglutire, hanno un rischio maggiore di manifestare queste reazioni avverse. Nei pazienti con disturbi neuromuscolari, o che hanno un'anamnesi di disfagia e di aspirazione, la tossina botulinica deve essere somministrata soltanto in un contesto sperimentale sotto stretto controllo medico.

Dopo il trattamento con NeuroBloc, tutti i pazienti e coloro che sono addetti alla loro cura devono essere avvisati di rivolgersi al medico in caso di difficoltà respiratorie, senso di soffocamento, disfagia di nuova insorgenza o aggravamento di una disfagia preesistente.

Sono stati segnalati casi di disfagia dopo somministrazione del medicinale in siti diversi dalla muscolatura cervicale.

#### Assenza di intercambiabilità tra i prodotti a base di tossine botuliniche

La dose iniziale di 10.000 U (o di 5000 U) è valida solo per NeuroBloc (Tossina Botulinica di Tipo B). Queste unità di dose sono specifiche per NeuroBloc e non sono valide per le preparazioni a base di Tossina Botulinica di Tipo A. Le dosi raccomandate per la Tossina Botulinica di Tipo A sono significativamente inferiori a quelle di NeuroBloc e la somministrazione della Tossina Botulinica di Tipo A, alle dosi raccomandate per NeuroBloc, può comportare tossicità sistemica e manifestazioni cliniche potenzialmente rischiose per la vita.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non si conosce l'effetto della somministrazione concomitante di diversi sierotipi di neurotossine botuliniche. Tuttavia, negli studi clinici, NeuroBloc è stato somministrato 16 settimane dopo l'iniezione della Tossina Botulinica di Tipo A.

È necessario considerare con estrema cautela la contemporanea somministrazione di NeuroBloc e di aminoglicosidi o di agenti in grado di interferire con la trasmissione neuromuscolare (es. composti curaro-simili).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Gli studi di riproduzione sugli animali non sono sufficienti a dimostrare gli effetti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrionale/fetale. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. NeuroBloc non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con la Tossina Botulinica di Tipo B (vedere paragrafo 5.3).

#### Allattamento

Non è noto se la tossina Botulinica di Tipo B venga escreta nel latte materno umano. L'escrezione della tossina botulinica di tipo B nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione se continuare o sospendere l'allattamento al seno o la terapia con NeuroBloc deve essere presa valutando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia con NeuroBloc per la madre.

### Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità e non è noto se NeuroBloc possa influire sulla capacità riproduttiva.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati condotti studi sugli effetti del prodotto sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. NeuroBloc può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari in caso di reazioni avverse, quali debolezza muscolare e disturbi oculari (offuscamento della visione, ptosi palpebrale).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate in associazione al trattamento con NeuroBloc sono state secchezza delle fauci, disfagia, dispepsia e dolore al sito di iniezione.

Sono state segnalate reazioni avverse associate alla diffusione della tossina lontano dal sito di somministrazione: debolezza muscolare accentuata, disfagia, dispnea, polmonite da aspirazione in alcuni casi ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Si elencano qui di seguito le reazioni avverse riscontrate in tutti gli studi clinici, in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA in ordine di frequenza decrescente, definita come segue: Molto Comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Raro ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>
Patologie del sistema nervoso	secchezza delle fauci, cefalea	torcicollo (con peggioramento rispetto al basale), alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio		vista offuscata
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		disfonia
Patologie gastrointestinali	disfagia	dispepsia
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		miastenia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	dolore al sito di iniezione	dolore al collo sindrome simil-influenzale

Come per la Tossina Botulinica di Tipo A, in alcuni muscoli distanti potrà insorgere interferenza elettrofisiologica, non associata né ad astenia clinica né ad anomalie elettrofisiologiche di altro tipo.

#### Esperienza a seguito della commercializzazione

Sono stati segnalati effetti indesiderati associati alla diffusione della tossina lontano dal sito di somministrazione (debolezza muscolare accentuata, disfagia, dispnea, polmonite da aspirazione in alcuni casi ad esito fatale) (vedere paragrafo 4.4).

A seguito della commercializzazione sono stati osservati inoltre i seguenti effetti: accomodazione anormale, ptosi, vomito, stipsi, sintomi influenzali, astenia, angioedema, rash, orticaria e prurito.

Le segnalazioni disponibili indicano che il medicinale è stato utilizzato nella popolazione pediatrica. È più probabile che i casi clinici siano gravi nei bambini (40%) rispetto agli adulti e agli anziani (12%),

probabilmente come conseguenza dell'impiego di un dosaggio inopportuno elevato per il bambino (vedere paragrafo 4.9).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Sono stati riportati casi di sovradosaggio (alcuni dei quali con segni di tossicità sistemica). In caso di sovradosaggio, occorre instaurare procedure mediche generali di supporto. Dosi fino a 15.000 U hanno causato raramente tossicità sistemica significativa negli adulti. Se si sospetta botulismo clinico, può essere necessario il ricovero per il controllo della funzione respiratoria (disfunzione respiratoria incipiente).

Nell'eventualità di sovradosaggio o iniezione nel muscolo che normalmente antagonizza la distonia cervicale, può verificarsi l'eventualità di un peggioramento della stessa. Come con altre tossine botuliniche, uno spontaneo miglioramento avverrà dopo un certo periodo di tempo.

Uso pediatrico (non autorizzato): nei bambini è stata riscontrata tossicità sistemica clinicamente significativa a dosi approvate per il trattamento negli adulti. Il rischio di diffusione dell'effetto è maggiore rispetto agli adulti e più frequentemente grave. Ciò può essere dovuto ai dosaggi elevati di solito impiegati in questa popolazione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: rilassante muscolare, agenti ad azione periferica, codice ATC: M03AX 01

#### Meccanismo d'azione

NeuroBloc è un agente bloccante neuromuscolare. Il meccanismo di azione di NeuroBloc nel bloccare la conduzione neuromuscolare si articola in tre stadi:

1. Legame extracellulare della tossina ad accettori specifici sulle terminazioni dei nervi motori
2. Internalizzazione e rilascio della tossina nel citosol delle terminazioni nervose
3. Inibizione del rilascio di acetilcolina dalle terminazioni nervose, in corrispondenza della giunzione neuromuscolare

Se iniettato direttamente in un muscolo, NeuroBloc provoca una paralisi localizzata gradualmente reversibile nel tempo. Il meccanismo di reversibilità della paralisi muscolare nel tempo non è stato appurato, ma può essere associato al turnover intraneuronale della proteina interessata e/o la crescita della terminazione nervosa.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Una serie di studi clinici sono stati eseguiti per valutare l'efficacia e la sicurezza di NeuroBloc nel trattamento della distonia cervicale. Questi studi hanno dimostrato l'attività di NeuroBloc sia nei pazienti mai sottoposti a trattamento che nei pazienti trattati in precedenza con Tossina Botulinica di tipo A, inclusi quelli ritenuti clinicamente resistenti alla Tossina Botulinica di tipo A.

Sono stati eseguiti due studi di Fase III randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso placebo su pazienti affetti da distonia cervicale. In entrambi gli studi sono stati arruolati pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) con una storia di assunzione di Tossina Botulinica di Tipo A. Nel primo studio sono stati

arruolati pazienti clinicamente resistenti alla Tossina di tipo A (che non rispondono alla Tossina di Tipo A), confermati da un Frontalis test di tipo A. Nel secondo studio sono stati arruolati pazienti che continuavano a rispondere alla Tossina di tipo A (che rispondono alla Tossina di Tipo A). Nel primo studio, i pazienti resistenti alla Tossina di tipo A (che non rispondono alla Tossina di Tipo A) sono stati randomizzati per ricevere placebo o 10.000 U di NeuroBloc, mentre nel secondo studio i pazienti che rispondevano alla Tossina di tipo A (che rispondono alla Tossina di Tipo A) sono stati randomizzati per ricevere placebo, 5000 U o 10.000 U di Tossina. Il medicinale è stato iniettato una sola volta in 2-4 dei seguenti muscoli: splenio del capo, sternocleidomastoideo, elevatore della scapola, trapezio, semispinale del capo e scaleno. La dose totale è stata suddivisa tra i muscoli scelti e sono state somministrate da 1 a 5 iniezioni per muscolo. Nel primo studio sono stati arruolati 77 soggetti e 109 soggetti nel secondo. La valutazione dei pazienti è continuata per 16 settimane dopo l'iniezione.

Per entrambi gli studi, il principale parametro di efficacia è stato il punteggio totale Toronto Western Spasmodic Torticollis rating Scale (TWSTRS) (il range possibile di punteggio era 0-87) alla 4° Settimana. I parametri secondari comprendevano Scale Visive Analogiche (SVA) per quantificare la Valutazione Globale del Paziente al cambiamento e la valutazione Globale del Medico al cambiamento rispetto al basale alla 4° Settimana. Sulla base di queste scale, un punteggio di 50 indica nessun cambiamento, 0 indica un notevole peggioramento e 100 indica un notevole miglioramento. I risultati del confronto dei parametri di efficacia primari e secondari sono illustrati nella Tabella 1. Una analisi delle sottoscale TWSTRS ha mostrato una significativa efficacia sulla gravità della distonia cervicale e sul dolore e la disabilità ad essa associati.

<b>Tabella 1 Risultati relativi all'efficacia ottenuti negli studi di Fase III con NeuroBloc</b>					
<b>Valutazioni</b>	<b>STUDIO 1 (Che Non Rispondono Alla Tossina Di Tipo A)</b>		<b>STUDIO 2 (Che Rispondono Alla Tossina Di Tipo A)</b>		
	<b>Placebo n=38</b>	<b>10.000 U n=39</b>	<b>Placebo n=36</b>	<b>5000 U n=36</b>	<b>10.000 U n=37</b>
<b>Totale TWSTRS</b>					
Media Al Basale	51,2	52,8	43,6	46,4	46,9
Media Alla 4° Settimana	49,2	41,8	39,3	37,1	35,2
Cambiamento Al Basale	-2,0	-11,1	-4,3	-9,3	-11,7
Valore P*		0,0001		0,0115	0,0004
<b>Globale Del Paziente</b>					
Media Alla 4° Settimana	39,5	60,2	43,6	60,6	64,6
Valore P*		0,0001		0,0010	0,0001
<b>Globale Del Medico</b>					
Media Alla 4° Settimana	47,9	60,6	52,0	65,3	64,2
Valore P*		0,0001		0,0011	0,0038

\* Analisi della covarianza, test a due code,  $\alpha=0,05$

È stato condotto un ulteriore studio clinico randomizzato, multicentrico e a doppio cieco, per confrontare l'efficacia di NeuroBloc (10.000 U) e quella della tossina botulinica di Tipo A (150 U) in pazienti con distonia cervicale mai trattati in precedenza con un prodotto a base di tossina botulinica. La valutazione dell'efficacia primaria è stata il punteggio TWSTRS totale, mentre la valutazione dell'efficacia secondaria comprendeva la valutazione SVA del cambiamento, determinata dal paziente e dal ricercatore, ad intervalli di 4, 8 e 12 settimane dopo il trattamento. Lo studio ha soddisfatto i criteri predefiniti per la non-inferiorità di NeuroBloc rispetto alla tossina botulinica di tipo A, sia in termini di punteggio TWSTRS totale medio alla settimana 4 dopo la prima e la seconda sessione di trattamento, che in termini di durata dell'effetto.

La non-inferiorità di NeuroBloc rispetto alla tossina botulinica di tipo A è stata ulteriormente corroborata da una "responder analysis" (analisi che tiene conto della risposta terapeutica protratta nel tempo) in cui una percentuale simile di soggetti ha ottenuto un miglioramento nel punteggio TWSTRS alla settimana 4 della sessione 1 (86% NeuroBloc e 85% Botox), e una percentuale

simile di soggetti ha avuto una diminuzione di almeno il 20% rispetto al basale nel punteggio TWSTRS alla settimana 4 della sessione 1 (51% NeuroBloc, 47% Botox).

Ulteriori studi clinici e il follow-up in aperto hanno dimostrato che i soggetti possono continuare a rispondere a NeuroBloc per periodi prolungati, alcuni soggetti sono stati sottoposti a più di 14 sessioni di trattamento per un periodo superiore a 3,5 anni. Oltre a un miglioramento funzionale, dimostrato dalla riduzione del punteggio TWSTRS totale, il trattamento con NeuroBloc è stato associato a una riduzione significativa del punteggio TWSTRS per il dolore e del punteggio SVA del dolore a ciascuna sessione di trattamento alle settimane 4, 8 e 12, rispetto al basale. In questi studi, la frequenza di somministrazione media è stata approssimativamente ogni 12 settimane.

L'immunogenicità di NeuroBloc è stata valutata in due studi clinici e in uno studio di estensione in aperto. La presenza di anticorpi in questi studi è stata valutata mediante il test di protezione nel topo (noto anche come test di neutralizzazione nel topo, Mouse Neutralization Assay, MNA).

I dati di immunogenicità derivati da tre studi clinici a lungo termine indicano che circa un terzo dei pazienti sviluppa anticorpi, come determinato dal test di neutralizzazione/protezione nel topo, a seconda della durata di esposizione. Nello specifico, questi studi hanno evidenziato circa il 19-25% di pazienti sierconvertiti entro 18 mesi dall'inizio del trattamento, con un aumento a circa 33-44% fino a 45 mesi di trattamento. Un'indagine sulle conseguenze della sierconversione ha dimostrato che la presenza di anticorpi non è sinonimo di perdita di risposta clinica, e non influisce sul profilo di sicurezza generale. È tuttavia incerta la rilevanza clinica della presenza di anticorpi determinata dal test di neutralizzazione/protezione nel topo.

La portata e l'andamento temporale della sierconversione sono stati simili nei pazienti con precedente esposizione alla tossina A e nei pazienti mai esposti alla tossina A, e tra i pazienti che non rispondono alla tossina A e i pazienti che rispondono alla tossina A.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

NeuroBloc, iniettato per via intramuscolare, induce astenia muscolare localizzata a causa di denervazione chimica. Con l'iniezione locale per via intramuscolare di NeuroBloc eventi avversi gravi, che possono essere causati da effetti sistemici della Tossina botulinica di Tipo B, sono stati osservati nel 12% dei casi di reazioni avverse segnalate durante l'esperienza post-marketing (incluse le seguenti reazioni avverse: secchezza delle fauci, disfagia e offuscamento della vista). Tuttavia, non sono stati condotti studi farmacocinetici ovvero di Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo ed Escrezione (ADME).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi farmacologici a dose singola del prodotto sulle scimmie cynomolgus non hanno mostrato effetti diversi dalla prevista paralisi dose-dipendente dei muscoli iniettati, unitamente alla diffusione della tossina ad alte dosi, con effetti simili nei muscoli vicini non iniettati.

Sono stati condotti studi tossicologici di una dose singola per via intramuscolare nelle scimmie cynomolgus. Il Livello di Assenza Effetto Riscontrabile (NOEL) sistemico è risultato essere circa 960 U/kg. La dose letale è stata di 2400 U/kg.

Data la natura del prodotto, non sono stati eseguiti studi su animali per stabilire gli effetti carcinogenetici di NeuroBloc. Non sono stati eseguiti i test standard per valutare la mutagenicità di NeuroBloc.

Gli studi sullo sviluppo in ratti e conigli non hanno mostrato prove di malformazioni fetali né alterazioni della fertilità. Negli studi sullo sviluppo fetale, il Livello della dose senza effetti indesiderati osservati (NOAEL, No Observed Adverse Effect Dose Level) nei ratti era pari a 1000 U/kg/die per gli effetti materni e 3000 U/kg/die per gli effetti fetali. Nel caso dei conigli, il NOAEL era pari a 0,1 U/kg/die per gli effetti materni e 0,3 U/kg/die per gli effetti fetali. Nell'ambito

degli studi sulla fertilità, il NOAEL era di 300 U/kg/die per la generale tossicità, sia nei maschi che nelle femmine, e di 1000 U/kg/die per la fertilità e le prestazioni riproduttive.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Succinato bisodico  
Sodio cloruro  
Sieroalbumina umana  
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni, come confezionato per la vendita.

Se diluito, utilizzare immediatamente (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 6.6).

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/diluizione del prodotto non ne precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).  
Non congelare.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Entro il periodo di validità, il prodotto può essere estratto dal frigorifero e conservato per un unico periodo di 3 mesi al massimo, a una temperatura non superiore ai 25°C, senza essere nuovamente refrigerato. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere nuovamente refrigerato e deve essere eliminato.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml, 1 ml o 2 ml di soluzione in un flaconcino di vetro Tipo I da 3,5 ml, sigillato con tappo siliconato in gomma butilica e con ghiera di alluminio.

Confezione da 1.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

NeuroBloc è fornito in flaconcini soltanto per uso singolo.

Il medicinale è pronto per l'uso e non richiede ricostituzione. Non agitare.

Per consentire la ripartizione della dose totale tra diverse iniezioni, NeuroBloc può essere diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) (vedere paragrafo 4.2). Tali diluizioni con cloruro di sodio devono essere eseguite in una siringa, estraendo dapprima la quantità desiderata di

NeuroBloc nella siringa e aggiungendovi poi il cloruro di sodio. In esperimenti non clinici, la soluzione di NeuroBloc è stata diluita fino a 6 volte senza comportare alcuna variazione della potenza. Una volta diluito, il medicinale deve essere usato immediatamente poiché la formulazione non contiene conservanti.

La soluzione eventualmente inutilizzata, tutti i flaconcini scaduti di NeuroBloc e le attrezzature utilizzate nella somministrazione del medicinale devono essere smaltiti con cura come Rifiuti Medici Biologicamente Pericolosi, in conformità alla normativa locale vigente. I flaconcini devono essere ispezionati visivamente prima dell'uso. Se la soluzione di NeuroBloc non è limpida ed incolore o giallo chiaro, oppure se il flaconcino appare danneggiato, il prodotto non deve essere utilizzato e deve essere scartato come Rifiuto Medico Biologicamente Pericoloso ai sensi dei requisiti locali vigenti.

Decontaminare l'eventuale fuoriuscita del liquido con soluzione caustica al 10% o con soluzione di ipoclorito di sodio (varechina domestica a base di cloro 2 ml (0,5%) in un litro di acqua). Munirsi di guanti impermeabili ed assorbire il liquido con un materiale assorbente appropriato. Immettere la tossina assorbita in un sacchetto per autoclave, sigillare il sacchetto e trattare come Rifiuto Medico Biologicamente Pericoloso, ai sensi dei requisiti locali vigenti.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eisai Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/166/001 – 2500 U  
EU/1/00/166/002 – 5000 U  
EU/1/00/166/003 – 10.000 U

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 gennaio 2001  
Data del rinnovo più recente: 29 novembre 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO  
ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Solstice Neurosciences LLC  
701 Gateway Blvd, South San Francisco  
California 94080  
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eisai Manufacturing Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Regno Unito

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di uno PSUR e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco