

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Azzalure, 125 unità Speywood, polvere per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tossina botulinica tipo A *

Quantità corrispondente a 125 unità Speywood** (U) per flaconcino.

*Tossina botulinica di *Clostridium botulinum* tipo A - complesso-emoagglutinina

**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 di:

- rughe d'espressione glabellari (rughe verticali tra le sopracciglia) osservabili al massimo corrugamento della fronte e/o
- rughe cantali laterali (zampe di gallina) osservabili al massimo sorriso

di grado da moderato a severo, 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

Posologia

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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Azzalure in soggetti di età inferiore a 18 anni non sono state dimostrate. L'uso di Azzalure non è raccomandato nei soggetti al di sotto di 18 anni di età.

Modo di somministrazione

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 soltanto per trattare un solo paziente durante una singola seduta.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

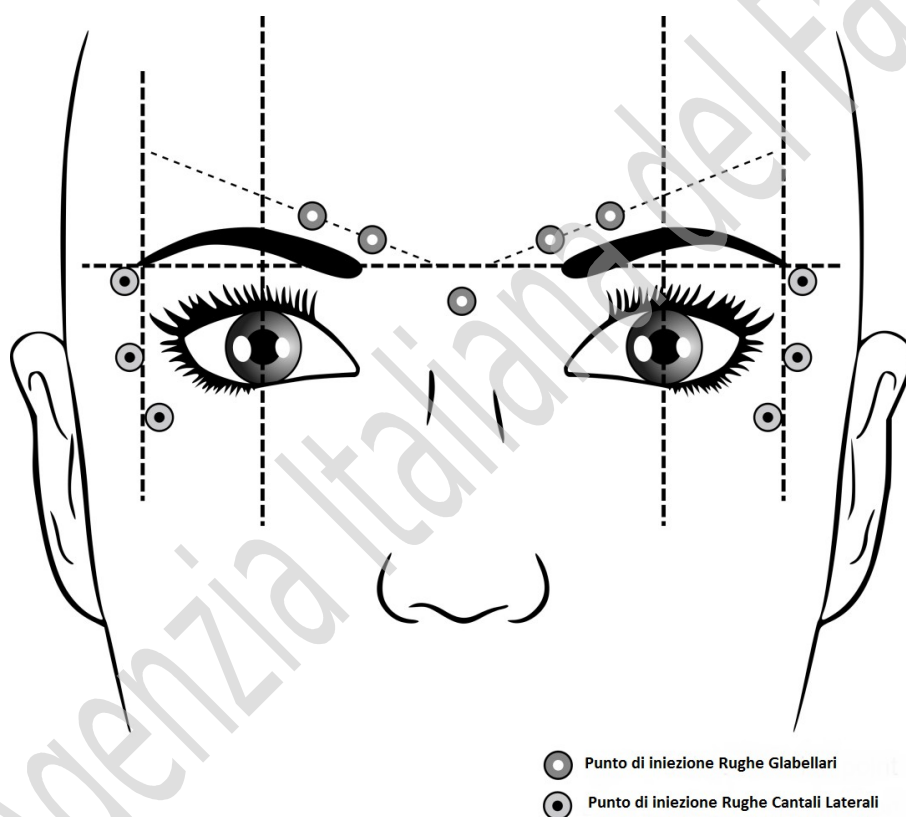
Rimuovere qualsiasi traccia di trucco e disinfettare la cute con un antisettico per uso topico.

Le iniezioni intramuscolari devono essere eseguite utilizzando un ago sterile di misura adatta.

L'intervallo tra i trattamenti dipende dalla risposta individuale del paziente dopo valutazione.

L'intervallo tra i trattamenti con Azzalure non deve essere inferiore ai tre mesi.

I punti di iniezione raccomandati per le rughe glabellari e cantali laterali sono descritti di seguito:



Rughe glabellari

La dose raccomandata è di 50 unità Speywood di Azzalure da suddividere in 5 punti di iniezione. 10 unità Speywood devono essere somministrate per via intramuscolare, ad angolo retto rispetto alla superficie cutanea, in ciascuno dei 5 punti: due iniezioni in ciascun muscolo *corrugatore* ed una nel muscolo *procerus* in prossimità dell'angolo nasofrontale, come da illustrazione sopra riportata.

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 *elevator della palpebra superiore*, specialmente nei pazienti con complessi del depressore del sopracciglio più ampi (*depressor supercilii*). Le iniezioni nel muscolo corrugatore devono essere eseguite nella parte centrale del muscolo, almeno 1 cm sopra la rima orbitale.

Negli studi clinici è stato dimostrato un effetto ottimale nelle rughe glabellari fino a 4 mesi dopo le iniezioni. In alcuni pazienti l'effetto era ancora presente a 5 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Rughe cantali laterali

La dose raccomandata per lato è di 30 unità Speywood di Azzalure, da dividersi in 3 siti di iniezione; 10 unità Speywood devono essere somministrate per via intramuscolare in ciascun punto di iniezione. L'iniezione deve essere laterale (con un angolo di 20-30 gradi) alla pelle e molto superficiale. Tutti i punti di iniezione devono essere nella parte esterna del muscolo *orbicularis oculi* e sufficientemente lontani dal bordo orbitale (circa 1 - 2 cm) come mostrato sopra.

I punti di riferimento anatomici possono essere più facilmente identificati se osservati e palpato al massimo sorriso. Si deve prestare attenzione per evitare di iniettare nei muscoli *zygomaticus major/minor* per evitare la ptosi laterale del labbro e il sorriso asimmetrico.

Informazioni generali

Nel caso di fallimento del trattamento o di diminuzione dell'effetto dopo iniezioni ripetute, è necessario prendere in considerazione terapie alternative. Nel caso di fallimento della terapia dopo la prima seduta di trattamento, è possibile considerare i seguenti approcci:

- Analisi delle cause dell'insuccesso, ad es. la non corretta selezione dei muscoli trattati, la tecnica di iniezione inappropriata e la formazione di anticorpi in grado di neutralizzare la tossina botulinica;
- Rivalutazione dell'adeguatezza del trattamento con tossina botulinica tipo A.

L'efficacia e la sicurezza delle iniezioni ripetute di Azzalure è stata valutata nelle rughe glabellari fino a 24 mesi e fino a 8 cicli di trattamento consecutivi e per le rughe cantali laterali fino a 12 mesi e fino a 5 cicli di trattamento ripetuti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Presenza di infezione nei siti proposti per l'iniezione;
- Presenza di miastenia grave, di sindrome di Eaton Lambert o di sclerosi laterale amiotrofica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si deve prestare attenzione ad assicurarsi che Azzalure non venga iniettato in un vaso sanguigno.

Malattie neuromuscolari pre-esistenti

Azzalure deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con rischio, o con evidenza clinica, di una marcata alterazione della trasmissione neuro-muscolare. Tali pazienti possono

manifestare un'aumentata sensibilità ad agenti come Azzalure che può risultare in un'eccessiva debolezza muscolare.

L'iniezione di Azzalure non è raccomandata in pazienti con storia di disfagia e di aspirazione.

Effetto della diffusione locale e a distanza della tossina

Molto raramente sono state segnalate reazioni avverse possibilmente legate alla diffusione della tossina a distanza dalla sede di somministrazione. I pazienti trattati con dosi terapeutiche del prodotto possono manifestare una eccessiva debolezza muscolare. Le difficoltà nella deglutizione e nella respirazione sono gravi e possono portare alla morte.

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 e qualsiasi alterazione anatomica causata da interventi chirurgici pregressi.

È necessario prestare particolare cautela quando si usa Azzalure in presenza di infiammazione a carico del(i) sito(i) d'iniezione 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.

In seguito all'uso di Azzalure nel trattamento delle rughe glabellari e delle rughe cantali laterali è stata segnalata secchezza oculare (vedere paragrafo 4.8). Una ridotta lacrimazione, un ridotto ammiccamento e disturbi corneali possono verificarsi con l'uso di tossine botuliniche, tra cui Azzalure.

Formazione di anticorpi

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.

Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro. Le dosi raccomandate in unità Speywood sono diverse da altri preparati a base di tossina botulinica.

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).

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il trattamento concomitante con Azzalure ed aminoglicosidi o 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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Azzalure non deve essere usato durante la gravidanza. 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.

Fertilità

Non ci sono dati clinici sulla fertilità conseguenti all'uso di Azzalure. Non vi è alcuna evidenza di un effetto diretto di Azzalure sulla fertilità in studi su animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Azzalure ha un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Esiste un potenziale rischio di debolezza muscolare localizzata, di disturbi della vista o di astenia associati all'uso di questo medicinale, che possono pregiudicare temporaneamente la capacità di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nei diversi studi clinici sono stati esposti ad Azzalure approssimativamente 3800 pazienti.

Sulla base di studi clinici controllati con placebo, la percentuale osservata di reazioni avverse dopo la prima iniezione di Azzalure era del 22,3% per il trattamento delle rughe glabellari (16,6% per il placebo) e del 6,2% per il trattamento delle rughe cantali laterali (2,9% per il placebo). La maggior parte delle reazioni segnalate era di grado lieve-moderato e reversibile.

Le più frequenti reazioni indesiderate sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione per le rughe glabellari e cefalea, reazioni al sito di iniezione e edema palpebrale per le rughe cantali laterali. In generale, le reazioni correlate al trattamento o alla tecnica di iniezione si sono verificate entro la prima settimana dopo l'iniezione e sono state transitorie.

L'incidenza delle reazioni correlate al trattamento o alla tecnica di iniezione è andata diminuendo nel corso della ripetizione dei cicli. Gli effetti indesiderati possono essere correlati al principio attivo, alla procedura di iniezione, o ad una combinazione di entrambi i fattori.

Il profilo di sicurezza di Azzalure per il trattamento concomitante di rughe glabellari e rughe cantali laterali è stato valutato nella parte in aperto dello studio di fase III; la natura e la

frequenza delle reazioni avverse erano paragonabili a quelle osservate quando i pazienti sono stati trattati per le singole indicazioni.

La frequenza delle reazioni indesiderate è classificata come di seguito: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 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).

Per le rughe glabellari

Patologie del sistema nervoso	<u>Molto comune</u> Cefalea <u>Comune</u> Paresi facciale temporanea (a causa di una paresi temporanea dei muscoli facciali prossimali al sito di iniezione, principalmente paresi del sopracciglio) <u>Non comune</u> Capogiro
Patologie dell'occhio	<u>Comune</u> Astenopia, ptosi palpebrale, edema palpebrale, aumentata lacrimazione, secchezza oculare, spasmi della muscolatura peri-oculare <u>Non comune</u> Compromissione della visione, visione offuscata, diplopia <u>Raro</u> Disturbo del movimento oculare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Non comune</u> Prurito, rash <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, ematoma e sensazione urticante)
Disturbi del sistema immunitario	<u>Non comune</u> Ipersensibilità

Per le rughe cantali laterali

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	<u>Comune</u> Cefalea, Paresi facciale temporanea (paresi temporanea dei muscoli facciali prossimali al sito di iniezione)
Patologie dell'occhio	<u>Comune</u> Edema palpebrale, Ptosi palpebrale <u>Non comune</u> Secchezza oculare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Reazione nella sede di iniezione (ad es. ematoma, prurito ed edema)
--	--

Le reazioni avverse risultanti dalla diffusione degli effetti della tossina a siti lontani dalla sede di iniezione sono state riportate molto raramente con la tossina botulinica (eccessiva debolezza muscolare, disfagia, polmonite da aspirazione con esito fatale in alcuni casi) (vedere paragrafo 4.4).

Esperienza post-commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, stanchezza, malattia simil-influenzale	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Ipoestesia	Non nota
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	Atrofia muscolare	Non nota

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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

È possibile attendersi 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, deve essere avviato 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 primario 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.

La tossina botulinica di tipo A è un rilassante muscolare che indebolisce temporaneamente l'attività dei muscoli. Dopo l'iniezione, la tossina botulinica di tipo A agisce bloccando il trasporto del neurotrasmettitore acetilcolina attraverso la giunzione neuromuscolare, situata tra l'estremità del nervo e la fibra muscolare. La modalità di azione della tossina botulinica di tipo A prevede quattro fasi principali, ognuna delle quali deve funzionare correttamente affinché l'attività si verifichi. L'azione della tossina causa il blocco della contrazione muscolare dei muscoli bersaglio. L'effetto dura per periodi prolungati fino a quando la giunzione neuromuscolare recupera la sua funzionalità e l'attività muscolare viene ripristinata.

Dati clinici

Nel corso dello sviluppo clinico di Azzalure hanno partecipato ai diversi studi clinici più di 4500 pazienti e approssimativamente 3800 pazienti sono stati esposti all'uso di Azzalure.

Rughe glabellari

Negli studi clinici, 2032 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 50U durante due studi registrativi in doppio-cieco e controllati verso placebo di fase III e 1200 sono stati trattati con 50U 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 di determinazione della dose.

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, trenta giorni dopo il trattamento, ha dimostrato che il 71% (125/177) dei pazienti trattati con Azzalure era 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 nei cicli successivi (compreso nell'intervallo tra 80% e 91% nel corso dei 5 cicli). Il tasso di risposta osservato a riposo per i cicli di somministrazioni ripetute era compatibile con quanto osservato negli studi dopo somministrazione di una dose singola, con una percentuale dal 56% al 74% di pazienti trattati con Azzalure valutati *responder* a giudizio dello sperimentatore trenta giorni dopo il trattamento.

Rughe cantali laterali

Negli studi clinici, 308 pazienti con rughe cantali laterali da moderate a gravi osservabili al massimo sorriso, sono stati trattati con la dose raccomandata di 30 unità Speywood per lato in studi in doppio cieco. Di questi, 252 sono stati trattati in uno studio di fase III in doppio cieco controllato con placebo e 56 pazienti sono stati trattati in uno studio di fase II in doppio cieco di determinazione della dose.

Nello studio di fase III, le iniezioni di Azzalure hanno ridotto significativamente la severità delle rughe cantali laterali rispetto al placebo ($p \leq 0.001$) a 4, 8 e 12 settimane (valutata al massimo sorriso dagli sperimentatori). La valutazione della soddisfazione dei soggetti per l'aspetto delle rughe cantali laterali, ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra Azzalure e placebo ($p \leq 0.010$) a favore di Azzalure a 4, 8 12 e 16 settimane.

L'endpoint primario di efficacia era a 4 settimane dopo l'iniezione: la valutazione degli sperimentatori ha mostrato che il 47,2% (119/252) dei pazienti aveva risposto al trattamento (nessuna o lievi rughe cantali laterali al massimo sorriso), rispetto al 7,2% (6/83) dei pazienti trattati con placebo.

In un'analisi post-hoc, allo stesso punto temporale, 4 settimane dopo l'iniezione, il 75% (189/252) dei pazienti trattati con Azzalure ha avuto almeno 1 grado di miglioramento al massimo sorriso, contro solo il 19% (16/83) di soggetti trattati con placebo.

Un totale di 315 soggetti è entrato nella fase di estensione in aperto dello studio di fase III in cui potevano essere trattati in concomitanza per le rughe cantali laterali e le rughe glabellari.

I pazienti trattati con Azzalure nelle fasi in doppio cieco e in aperto dello studio di fase III hanno ricevuto una mediana di 3 trattamenti per le rughe cantali laterali. L'intervallo mediano tra le iniezioni per le rughe cantali laterali, che è stato in gran parte determinato dal disegno del protocollo, variava da 85 a 108 giorni. I risultati hanno mostrato che l'efficacia è mantenuta con trattamenti ripetuti nel periodo di un anno.

I livelli di soddisfazione del paziente alle settimane 4, 16 e 52 mostrano dopo il primo trattamento con Azzalure che 165/252 soggetti (65,5%) erano o molto soddisfatti o soddisfatti per l'aspetto delle rughe cantali laterali (LCL).

Alla settimana 16, 4 settimane dopo un secondo trattamento con Azzalure per quei pazienti randomizzati al gruppo Azzalure nella parte A o, dopo il primo trattamento per quelli randomizzati al gruppo placebo, la proporzione di quelli che erano molto soddisfatti o soddisfatti era di 233/262 (89,0%). Alla settimana 52 quando i soggetti avevano potuto ricevere fino a cinque cicli di trattamento con Azzalure con l'ultima somministrazione alla settimana 48, la proporzione di soggetti molto soddisfatti o soddisfatti era 255/288 (84,7%).

Nessun paziente è risultato positivo per la presenza di anticorpi neutralizzanti la tossina dopo aver ricevuto trattamenti ripetuti con Azzalure per oltre un anno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non è da attendersi che dopo iniezione intramuscolare alla dose raccomandata 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 nei ratti e nei conigli, è stata osservata una severa tossicità materna associata a perdite dell'impianto dopo somministrazione a dosi elevate. Con dosi pari a 60 - 100 volte la dose raccomandata per l'uso umano (50U) 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 nei ratti non è emersa alcuna indicazione di tossicità sistemica con dosi pari a 75 volte la dose raccomandata per l'uso umano (50U) ripartite in parti uguali tra i due muscoli glutei.

Studi di tossicità acuta, tossicità cronica e tollerabilità locale nel sito di iniezione non hanno evidenziato effetti avversi insoliti né a livello locale né a livello sistemico a 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 miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Soluzione ricostituita:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore tra 2-8 ° C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione escluda i rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

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 soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per uso iniettabile.

Nella tabella di diluizione sotto riportata viene indicata la quantità necessaria di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) che deve essere prelevata con una siringa al fine di ottenere una soluzione ricostituita limpida e incolore alla seguente concentrazione:

Quantità di solvente (soluzione di cloruro di sodio 0,9%) da aggiungere al flaconcino da 125 U	Dose risultante
0,63 ml	10 U (per 0,05 ml)
1,25 ml	10 U (per 0,1 ml)

La misurazione accurata di 0,63 ml o di 1,25 ml si può ottenere utilizzando siringhe graduate 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 o all'1% (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 VERIFICHI 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 ferita, un taglio o 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 Pharma
65 quai Georges Gorse, 92100
Boulogne Billancourt
Francia

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

Azzalure, "125 Unità Speywood, polvere per soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro AIC n 039063019

Azzalure, "125 Unità Speywood, polvere per soluzione iniettabile" 2 flaconcini in vetro AIC n 039063021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di autorizzazione: 21.07.2009

Data di rinnovo: 22.5.2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO