

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E)
FARMACEUTICA(CHE), DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI) RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I) DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedent</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (Concentrazione)</u>
Danimarca	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania		Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare	
Germania	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania		Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare	
Svezia	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania		Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare	
Austria		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare	
Finlandia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare	
Francia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare	
Italia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare	
Lussemburgo		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare	
Norvegia		Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare	

Polonia	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare
Portogallo	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare
Regno Unito	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare
Spagna	Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstraße 100 60318 Frankfurt/Main Germania	Xeomin	100 unità DL ₅₀	polvere per soluzione iniettabile	per uso intramuscolare

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO/DEI
RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E
DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI XEOMIN <(cfr. allegato I)>

- Qualità

Dal punto di vista qualitativo, Xeomin è altamente purificato e differisce dal principio attivo presente in Botox® e Dysport®, in quanto privo di proteine complessanti (emoagglutinine).

Sugli aspetti qualitativi non vi è stato disaccordo nel corso della procedura di mutuo riconoscimento.

- Efficacia

Il programma di sviluppo clinico era composto dai 5 studi riportati nella tabella seguente:

Tabella 1. Elenco degli studi clinici

Paesi partecipanti agli studi	Fase, popolazione e disegno	Trattamento	Endpoint primario
STUDI COMPLETATI			
BTC-9901 Germania	Fase I 14 volontari maschi sani In aperto, confronto durante il trattamento	4 U di Xeomin e Botox intramuscolare	Variazione nell'ampiezza massima del CMAP
MRZ-0113 Germania	Fase Ib 32 volontari maschi sani Doppio cieco, confronto durante il trattamento per l'analisi del profilo dose-risposta, della diffusione sistemica e della durata dell'effetto	2, 4, 16 o 32 U di Xeomin e Botox intramuscolare	Riduzione del CMAP alla settimana 4 Follow up per 52 settimane
BTC-9801 Germania	Studio di fase II con dosi diverse 53 pazienti con distonia cervicale rotazionale Studio in aperto, randomizzato, controllato con confronto attivo	Xeomin: 10/20 U, 20/40 U, 30/60 U Botox 30/60 U intramuscolare	Variazione nell'ampiezza massima del CMAP dopo 2 settimane
MRZ-0013 Europa e Israele	Fase III 466 pazienti con distonia cervicale Studio con gruppo di controllo in parallelo, in doppio cieco, randomizzato, controllato con confronto attivo (Botox)	70-300 U di Xeomin o Botox intramuscolare	Variazione nella TWSTRS. Punteggio di gravità dopo 4 settimane
MRZ-0003 Europa e Israele	Fase III 304 pazienti con blefarospasmo Studio con gruppo di controllo in parallelo, in doppio cieco, randomizzato, controllato con confronto attivo (Botox)	Fino a 70 U di Xeomin o Botox intramuscolare	Variazione del punteggio totale della JRS dopo 3 settimane

TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (scala analogico-visiva per la valutazione del dolore)

JRS: Scala Jankovic

EDB: Estensore breve delle dita

CMAP: Potenziale d'azione motorio composto

U: Unità

Il programma di studio clinico presentato era composto da:

- Due studi di fase I, MRZ/BTC-9901 e MRZ/BTC-0113, di cui il secondo è stato effettuato dopo il completamento degli studi di fase III
- Uno studio di fase II (MRZ/BTC-9801)
- Due studi di fase III: uno studio per ciascuna delle indicazioni previste, ossia uno per il torcicollo spasmodico (MRZ/BTC-0013) e uno per il blefarospasmo (MRZ/BTC-0003).

Al momento, inoltre, sono in corso tre studi clinici in corso con Xeomin:

- Nello studio riguardante la spasticità degli arti superiori (MRZ 0410), 144 pazienti sono entrati nel secondo ciclo d'iniezioni, durante il quale vengono somministrate dosi fino a 400 U di Xeomin.
- Nello studio riguardante la distonia cervicale (MRZ 0408), nel quale vengono somministrate dosi fino a 240 U di Xeomin, 31 pazienti sono entrati nel secondo ciclo d'iniezioni.
- Nello studio sul blefarospasmo (MRZ 0433) un paziente è entrato nel secondo ciclo d'iniezioni.

Posologia

Per dimostrare che è stata stabilita una posologia sicura per Xeomin il richiedente ha presentato tre studi non clinici, due studi di fase I, uno di fase II e uno di fase III.

- Dati non clinici

Negli studi non clinici l'effetto farmacologico di Xeomin (ossia il grado di attività paralitica, l'effetto sulla motilità, l'effetto sulla paralisi nel tempo, la durata) è stato confrontato con quello di Botox:

L'attività paralitica di Xeomin e Botox è stata valutata nel test murino della paralisi regionale, dopo tre iniezioni intramuscolari ripetute a intervalli di 6 e 13 settimane, fino a una dose pari a 0,64 unità di dose letale (LDU)/animale per Xeomin e Botox (circa 32 LDU/kg).

- L'influenza di Xeomin e Botox sulla motilità (movimenti statici e attivi) è stata valutata in uno studio murino di tossicità endovenosa acuta con dosi fino a 68 LDU/kg.

- L'efficacia paralitica di Xeomin e Botox è stata analizzata *in vivo* in scimmie maschio tramite elettromiografia (EMG), dopo una singola iniezione intramuscolare di 16 LDU/kg nel muscolo medio gluteo sinistro.

I dati non clinici hanno dimostrato chiaramente che un'unità di Xeomin è equipotente a un'unità di Botox; in due specie si è osservata anche una dose-risposta chiara. Sulla base di questi risultati, si può concludere che gli effetti farmacologici di Xeomin e Botox sono pressoché paragonabili negli animali.

- Dati clinici

Da entrambi gli studi di fase I è emerso che dosi uguali di Xeomin sono altrettanto efficaci di quelle di Botox nelle misurazioni EMG; è stato dimostrato in maniera inequivocabile che gli effetti di paralisi di Xeomin e Botox sono aumentati con l'aumento del dosaggio e lo stesso andamento è stato osservato negli studi di fase II.

Negli studi di fase II sulla ricerca del dosaggio, l'efficacia in pazienti con distonia cervicale rotazionale con tre dosi (10, 20 e 30 U) di Xeomin è stata paragonata alla dose ottimale di Botox (30 U).

La variabile primaria di efficacia era la riduzione dalla linea di base del livello più significativo (per esempio, l'ampiezza più elevata) dell'elettromiografia (EMG) di superficie nel muscolo sternocleidomastoideo distonico nel corso dell'attivazione massima volontaria, a 14 giorni di distanza dall'iniezione. Lo studio non ha prodotto l'esito sperato per quanto concerne la determinazione della dose terapeutica ottimale di Xeomin nel trattamento del torcicollo spasmodico, in quanto non sono state osservate differenze statisticamente significative (generali o a coppia) nel trattamento, mentre è stata dimostrata un'efficacia simile di Xeomin e Botox nelle misurazioni EMG. Tuttavia, la variazione media del livello dell'EMG di superficie nel muscolo sternocleidomastoideo, che deve essere considerato un parametro obiettivo, ha evidenziato una chiara tendenza in base alla dose di Xeomin.

Prendendo in considerazione i dati degli studi non clinici, lo studio precoce di fase I e le conclusioni ottenute, nonché lo studio di fase II (per quanto tale studio consenta di trarre conclusioni soltanto limitate), il dosaggio di Xeomin per entrambi gli studi di fase III è stato calcolato in base alla dose stabilita per Botox. Questa conclusione è considerata accettabile. Nel 2000, nel corso di una procedura di consulenza scientifica, l'EMA non ha richiesto o raccomandato ulteriori studi di fase II prima che fossero effettuati gli studi di fase III.

Il richiedente ha presentato dati sull'efficacia di uno studio di fase III sul torcicollo spasmodico. Lo studio ha mostrato la non inferiorità di Xeomin (70-300 U) rispetto a Botox (70-300 U). Dopo un'iniezione effettuata nello studio di fase III sul torcicollo spasmodico è stato dimostrato un rapporto analogo di risposta sull'efficacia della dose per Xeomin e Botox.

Nel loro insieme, i dati del programma di sviluppo clinico e non clinico, strutturato grazie al supporto fornito dalla consulenza scientifica, hanno fornito prove sufficienti dell'esistenza di un rapporto 1:1 tra le dosi di Xeomin e Botox per quanto concerne l'efficacia e la sicurezza e del fatto che l'adozione del

dosaggio stabilito per Botox è adeguatamente giustificata. Alla luce di questi presupposti, un ulteriore programma estensivo di dose-ranging non sarebbe stato giustificabile da un punto di vista etico.

- Dati sulla sicurezza

Nella tabella seguente figurano il numero di eventi avversi nello studio di fase II e nello studio di fase III sulla distonia:

Tabella 2: Sintesi degli eventi avversi nello studio di fase II (BTC 9801) e nello studio di fase III (MRZ 0013) sulla distonia cervicale

	Studio di fase II sulla distonia cervicale (ITT) (BTC-9801)					Studio di fase III sulla distonia cervicale (ITT) (MRZ-0013)	
	Xeomin 10/20 U	Xeomin 20/40 U	Xeomin 30/60 U	Botox 30/60 U	Xeomin totale	Botox	Xeomin
N. totale di soggetti	14	13	14	12	41	232	231
Soggetti con eventi avversi	5 (35,7%)	5 (38,5%)	2 (14,3%)	6 (50,0)	12 (29,3)	57 (24,6)	65 (28,1)

A causa del ridotto numero di pazienti in ogni gruppo, i risultati di tale studio di fase II non sono stati considerati utili ai fini della sicurezza. Occorre tenere presente che alcuni eventi avversi, come la disfagia (riferita in un paziente in ciascuno dei gruppi trattati con Xeomin e in nessun paziente del gruppo trattato con Botox), sono stati descritti esclusivamente in pazienti in terapia con Xeomin. Inoltre, due eventi avversi sono stati associati al farmaco in esame, mentre non sono stati rilevati eventi avversi nel gruppo trattato con Botox. I due eventi avversi associati (dolore nel sito di iniezione e disfagia) sono stati riferiti nello stesso paziente, che ha ricevuto 30/60 U di Xeomin.

Il fatto che gli studi di fase III siano stati condotti in pazienti pretrattati con Botox è adeguatamente specificato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, in cui si specifica adesso che “sussiste un’esperienza limitata nel trattamento di pazienti naïve”.

Mancanza di dati sulla somministrazione ripetuta e necessità di dati immunogenetici

- Dati non clinici

Sono stati effettuati due studi non clinici su conigli, LPT10929 e LPT12444, con somministrazione a dosi elevate ripetute di Xeomin (25 LDU/animale in LPT10929 e 16-40 LDU/animale in LPT12444) a intervalli d’iniezione molto brevi.

- Nello studio LPT10929, nella settimana 12, dopo due settimane dall’ultima somministrazione, sono stati trovati, in quattro degli otto conigli sopravvissuti trattati con Botox, anticorpi che neutralizzano la neurotossina di tipo A del botulino (BoNT/A), che non sono stati riscontrati in nessuno dei dieci conigli sopravvissuti trattati con Xeomin.

-Nello studio LPT12444, nella settimana 36, dopo tre settimane dall’ultima iniezione, il test ELISA (che rileva la presenza di anticorpi contro la BoNT/A) ha evidenziato che sette conigli su venti trattati con Botox hanno mostrato una risposta positiva; inoltre, in quattro di questi conigli si osservava un’attività di neutralizzazione della BoNT/A nel saggio dell’emidiaframma (l’HDA indica se gli anticorpi sono neutralizzanti o non neutralizzanti). Invece, un animale trattato con Xeomin è stato trovato positivo nel test ELISA, ma non ha mostrato alcuna attività neutralizzante nell’HDA.

Nello studio non clinico, Xeomin non è apparso più o meno immunogenico di Botox, anche a livelli di dosaggio chiaramente eccedenti quelli raccomandati nell’uomo.

- Dati clinici

In termini di contenuto in proteine clostridiali, Botox e Xeomin sono sostanze farmacologiche diverse, anche se entrambi contengono la stessa neurotossina da 150 KDa, che è il principio attivo effettivo. Botox ha un contenuto proteico di 5 ng/100U (ossia la neurotossina da 150 kDa e proteine complessanti inefficaci) e, dopo la somministrazione, si dissocia velocemente in neurotossina e in proteine complessanti. Xeomin ha un contenuto proteico di soli 0,6 ng/100U in quanto consiste soltanto della neurotossina da 150 kDa ed è privo di proteine complessanti. Per questo motivo non è plausibile che l’iniezione di Xeomin possa condurre a un maggior numero di fallimenti terapeutici secondari rispetto a Botox.

Xeomin è stato sviluppato con lo scopo di ridurre il rischio di formazione di anticorpi neutralizzanti, che possono condurre al fallimento terapeutico secondario. Sono state menzionate pubblicazioni di

studi clinici (Jankovic et al., 2003¹, 2006², Barnes et al., 2005³) per supportare l'ipotesi che la quantità di anticorpi sia correlata alla quantità di carica della proteina clostridiale e, quindi, che vi possa essere un rischio minore per i pazienti trattati con Xeomin di sviluppare una non risposta secondaria.

Nel 2003, Jankovic ha confrontato 130 pazienti trattati per la distonia cervicale con il Botox originale (25ng di proteina/100 U prima del 1998), di cui 42 sono stati esposti solo al Botox originale e 119 trattati con il Botox attuale (5ng di proteina/100 U dal 1998). Gli anticorpi neutralizzanti sono stati trovati in 4 pazienti su 42 (9,5%) trattati solo con il Botox originale e in nessun paziente trattato solo con il Botox attuale, nonostante fosse stata somministrata, nel corso di ogni visita, una dose media superiore del Botox attuale rispetto al Botox originale. Questi risultati devono essere interpretati cautamente, poiché tutti i pazienti non sono stati testati per gli anticorpi contro la tossina botulinica.

Le reazioni immunologiche a Xeomin sono state specificamente esaminate nello studio MRZ-0013 di fase III in pazienti con distonia cervicale. Sono stati presentati i dati delle variazioni nel punteggio di gravità TWSTRS nel gruppo di pazienti positivi al saggio dell'emidiaframma (HAD), tra la visita di controllo (3 settimane dopo un'iniezione) e la visita finale (12 settimane dopo un'iniezione). Questi dati sono stati suddivisi in 3 sottogruppi: pazienti con HDA negativo, pazienti con positività agli anticorpi < 5mU/mL e pazienti con positività agli anticorpi > 5 mU/mL.

Nei pazienti trattati con Xeomin con un risultato dell'HDA murino negativo in linea di base, indicante l'assenza di anticorpi non neutralizzanti, 2 individui hanno fatto registrare un risultato positivo (< 5mU/mL) alla visita finale. Nei pazienti trattati con Botox, 4 individui con un risultato negativo in linea di base hanno mostrato un risultato positivo (< 5mU/mL in tre pazienti, >5 mU/mL in 1 paziente) dopo la visita finale. Inoltre, il titolo dell'HDA è aumentato da <5mU/mL a >5 mU/mL in 2 pazienti in ciascun gruppo di trattamento. In entrambi i gruppi, 4 pazienti con un risultato positivo dell'HDA in linea di base avevano un risultato negativo alla visita finale.

Nello studio MRZ-0003 di fase III condotto su pazienti con blefarospasmo, nessun paziente, in entrambi i gruppi di trattamento, aveva un titolo anticorpale dell'HDA superiore a 1 mU/l in linea di base o alla visita finale.

Il valore informativo degli studi di fase III riguardanti l'immunogenicità è limitato, in quanto i pazienti sono stati pretrattati con Botox e perché Xeomin è stato somministrato solo una volta. Pertanto, dai dati risultanti non si possono trarre conclusioni valide sull'immunogenicità di Xeomin rispetto a Botox. Tuttavia, non vi sono indicazioni di un potenziale antigenico superiore di Xeomin rispetto a Botox.

Al momento sono in corso 3 studi clinici con Xeomin (ognuno dei quali ha un periodo principale con un singola iniezione come placebo di controllo e successivi periodi di prolungamento, in cui viene somministrato solo Xeomin). In ognuno degli studi in corso, i dati sono ancora in cieco, ma non sono stati riportati ad oggi fallimenti terapeutici secondari causati da sviluppo anticorpale.

Nello studio riguardante la spasticità degli arti superiori (MRZ 0410), 144 pazienti sono entrati nel secondo ciclo d'iniezioni, in cui vengono somministrate dosi fino a 400 U di Xeomin. Centodieci pazienti si trovano nel terzo e 13 nel quarto ciclo d'iniezione. Test HDA sono effettuati in linea di base e ripetutamente nel corso dello studio. Tra gli altri risultati, i risultati che sono disponibili per 107 pazienti dopo il secondo ciclo d'iniezione e per 73 pazienti a distanza di quattro settimane dopo il terzo ciclo d'iniezione non hanno mostrato anticorpi neutralizzanti..

Nello studio sulla distonia cervicale (MRZ 0408), in cui vengono somministrate dosi fino a 240 U di Xeomin, 63 pazienti sono entrati nel secondo ciclo d'iniezioni e 27 e 6 pazienti hanno ricevuto,

¹ Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003; 60(7): 1186-1188.

² Jankovic J, Hunter C, Dolimbek BZ, Dolimbek GS, Adler CH, Brashear A, et al. Clinicoimmunologic aspects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2006; 67(12): 2233-2235.

³ Barnes MP, Best D, Kidd L, Roberts B, Stark S, Weeks P, et al. The use of Botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to Botulinum toxin type-A -- initial experiences. *Eur J Neurol* 2005; 12(12): 947-955.

rispettivamente, il terzo e il quarto ciclo. Finora il test FIA (*Fluorescence Immuno Assay*, saggio immunologico in fluorescenza) di screening non ha rilevato una tendenza di sviluppo anticorpale dopo l'iniezione di Xeomin. I test HDA dei campioni disponibili erano ancora sotto analisi quando la risposta del richiedente è stata fatta circolare. Nel frattempo i rispettivi risultati sono divenuti disponibili e mostrano un risultato positivo del test in linea di base e prima della terza iniezione e due risultati positivi a distanza di quattro settimane dalla prima iniezione e prima della seconda. Tuttavia, poiché uno dei due risultati positivi, ottenuto a distanza di quattro settimane dalla prima iniezione e prima della seconda, è stato riscontrato in un paziente pretrattato con Botox e lo studio è ancora in cieco, non è possibile trarre conclusioni sull'immunogenicità di Xeomin prima di avere tali risultati.

Al richiedente è chiesto di presentare i risultati di tutti i test HDA programmati sulla spasticità degli arti superiori (MRZ 0410) e dello studio sulla distonia cervicale (MRZ 0408) dopo l'uscita dal cieco dei rispettivi studi.

Nello studio sul blefarospasmo (MRZ 0433) 6 pazienti hanno ricevuto la seconda iniezione.

Finora, pertanto, dagli studi in corso in cui Xeomin (o il placebo) è stato utilizzato ripetutamente in un totale di 213 pazienti non è possibile derivare casi di fallimento terapeutico secondario, anche se le dosi di Xeomin sono parzialmente molto elevate (ciò rappresenta un fattore di rischio per la formazione anticorpale).

Il richiedente si è impegnato a eseguire uno studio di sorveglianza post-commercializzazione, in cui l'immunogenicità di Xeomin sarà ulteriormente studiata dopo somministrazioni ripetute (fino a 6 sessioni d'iniezione). Lo studio proposto è aperto, a braccio singolo, e si prevede di coinvolgere 74 pazienti con distonia cervicale (naïve e pretrattata).

In ultimo, il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto per Xeomin non rivendica un rischio potenzialmente ridotto di sviluppo anticorpale per il prodotto: "Non è stato stabilito se la non risposta secondaria dovuta allo sviluppo anticorpale sia meno frequente nella terapia con Xeomin rispetto ai trattamenti con preparati convenzionali contenenti il complesso della neurotossina di tipo A del botulino. In casi di non risposta è necessario prendere in considerazione terapie alternative".

Sicurezza

- Confronto generale di eventi avversi negli studi di fase I-III

Complessivamente, sono stati completati cinque studi clinici (BTC-9901, MRZ-0113, BTC-9801, MRZ-0013 e MRZ-0003) per fornire dati sulla sicurezza e sull'efficacia di Xeomin. In generale, in questi studi sono stati inclusi dati sulla sicurezza derivanti da 908 partecipanti, di cui 466 soggetti sono stati trattati con Xeomin e 442 con Botox.

In totale 239 partecipanti su 908 hanno risentito di eventi avversi. In entrambi i gruppi di trattamento una percentuale quasi simile di pazienti ha riferito eventi avversi (26,6% nel gruppo Xeomin e 26,0% nel gruppo Botox). Gli eventi avverso più frequenti (ossia con un'incidenza $\geq 1\%$) sono stati disfagia, ptosi, dolore a carico di ossa e schiena, debolezza muscolare; la maggior parte di questi eventi avversi sono stati valutati come lievi o moderati. L'unico caso grave di disfagia si è verificato nel gruppo trattato con Botox.

Il richiedente ha presentato un numero totale di eventi avversi senza distinguere tra eventi avversi correlati e non correlati. La differenza nel numero totale di eventi avversi correlati e non correlati tra Xeomin e Botox non è risultata statisticamente significativa.

- Studi di fase III sulla distonia cervicale (MRZ 0013)

In questo studio, 65 pazienti su 231 (28,1%) trattati con Xeomin hanno riferito un totale di 110 eventi avversi. Per Botox, 57 pazienti su 232 (24,6%) hanno riferito un totale di 90 eventi avversi. La maggior parte degli eventi avversi era di gravità lieve o moderata in entrambi i gruppi. La disfagia è l'evento avverso maggiormente riferito (Xeomin 10,8%; Botox 8,2%; $p=0,29$). Nel gruppo Botox è stato riferito un caso di disfagia grave.

- Studio di fase III sul blefarospasmo

In questo studio, 40 pazienti su 148 (27,0%) trattati con Xeomin hanno riferito un totale di 57 eventi avversi. Per Botox, 45 pazienti su 152 (29,6%) hanno riferito un totale di 62 eventi avversi. Tutti gli eventi avversi erano di gravità lieve o moderata, tranne un caso di ptosi correlata al trattamento nel gruppo trattato con Xeomin e un caso di infarto miocardico non correlato nel gruppo trattato con Botox. L'evento avverso maggiormente riferito è stata la ptosi (Xeomin 6,1%, Botox 4,6%).

Tuttavia, negli studi clinici gli **eventi avversi correlati** erano numericamente più frequenti nel gruppo in terapia con Xeomin rispetto al gruppo trattato con Botox.

	Studio di fase III sulla distonia cervicale (MRZ 60201-0013)		Studio di fase III sul blefarospasmo (MRZ 60201-0003)	
	XEOMI N (n=231)	BOTOX (n=232)	XEOMI N (n=148)	BOTOX (n=155)
Pazienti con effetti avversi correlati	38 (16,5%)	27 (11,6%)	18 (12,1%)	13 (8,38%)
95% IC di differenze tra le percentuali di effetti avversi correlati (Xeomin contro Botox)	(-1,5%; +11,3%)		(-3,2%; +11%)	

Pertanto, gli effetti avversi correlati si sono verificati più spesso nel gruppo trattato con Xeomin rispetto al gruppo in terapia con Botox.

Il tasso di eventi avversi gravi in tutti gli studi era pari a 2,1% con Xeomin e a 2,7% con Botox. Tutti gli eventi avversi gravi sono stati valutati come non correlati al trattamento.

Durante lo studio di fase II sulla distonia cervicale è stato riferito un decesso (carcinoma del colon), che è stato valutato come non correlato al trattamento dello studio (Botox).

Tre pazienti hanno interrotto lo studio precocemente, a causa di eventi avversi considerati non correlati con lo studio del farmaco.

L'esperienza di post-commercializzazione non ha fatto emergere segnali sulla sicurezza nuovi o diversi per Xeomin rispetto ad altri prodotti farmaceutici contenenti la tossina botulinica.

1.3 RACCOMANDAZIONE

Il richiedente si è impegnato a eseguire uno studio di sorveglianza post-commercializzazione, in cui l'immunogenicità di Xeomin sarà ulteriormente studiata dopo somministrazioni ripetute (fino a 6 sessioni d'iniezione).

Al richiedente è chiesto di presentare i risultati di tutti i test HDA programmati sulla spasticità degli arti superiori (MRZ 0410) e dello studio sulla distonia cervicale (MRZ 0408) dopo l'uscita dal cieco dei rispettivi studi.

In generale, i dati sulla sicurezza indicano che la prevalenza degli eventi avversi era quasi identica tra i gruppi trattati con Xeomin e Botox (26,6% rispetto al 26%).

La **disfagia** è stato l'evento avverso più frequente perlomeno possibilmente correlato al trattamento (5,2% per Xeomin contro 3,4% per Botox, nel campione pooled, e 10% per Xeomin contro 8,2% per Botox nello studio di fase III sulla distonia cervicale). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di trattamento. Degno di nota è il fatto che l'unico caso grave di disfagia si è verificato in un paziente trattato con Botox.

Il secondo evento avverso più frequente (perlomeno possibilmente correlato) è stata la **ptosi**, che è stata riferita in misura paragonabile (1,9% per Xeomin contro 1,8% per Botox, nel campione pooled, e 6,1% per Xeomin contro 4,6% per Botox nello studio di fase III sul blefarospasmo) e si è verificata solo nei pazienti con blefarospasmo. Debolezza muscolare correlata al trattamento è stata osservata nell'1,1% di tutti i pazienti randomizzati a Xeomin contro lo 0,2% dei pazienti trattati con Botox, mentre lo studio MRZ 0113 di fase Ib non ha evidenziato differenze nella diffusione di entrambi i preparati nei muscoli adiacenti.

L'incidenza di eventi avversi gravi è risultata bassa in tutti gli studi, con una frequenza simile in entrambi i gruppi di trattamento. Non sono stati riferiti eventi avversi gravi correlati al farmaco e non sono stati registrati ritiri a causa di eventi avversi.

In aggiunta alla lista di misure di follow-up discusse e richieste dal CMDh, il CHMP ha chiesto che vengano presentate alle autorità nazionali competenti le seguenti misure di follow-up, che dovranno inoltre essere valutate sotto il coordinamento dello Stato membro di riferimento:

- effettuare uno studio di post-commercializzazione per confermare la sicurezza e l'efficacia di Xeomin dopo ripetute iniezioni (fino a 6 sessioni);
- presentare i risultati di uno studio farmacodinamico, in cui la diffusione della neurotossina sia quantificata a confronto con altri due preparati di Botox;
- presentare i risultati di tutti i test HDA programmati nello studio sulla spasticità degli arti superiori (MRZ 0410) e nello studio sulla distonia cervicale (MRZ 0408) dopo l'uscita dal cieco dei rispettivi studi;
- fornire un piano di gestione del rischio conforme alle attuali linee guida, tra cui:
 - strategie dettagliate per istruire i medici che comprendano appropriate tecniche d'iniezione, dosaggio e mancanza di intercambiabilità tra prodotti, così come programmi per un monitoraggio continuo e ottimizzato delle reazioni di diffusione nell'uso clinico e negli studi clinici;
 - informazioni sui modelli d'impiego e sui tipi di prescrittori/utenti di Xeomin, per stabilire se e in quale tipo di cliniche si stiano utilizzando cosmetici "off-label", specialmente nell'Unione europea;
 - accorgimenti da prendere per assicurare che i pazienti siano adeguatamente informati sui problemi di sicurezza associati a tali prodotti (per esempio, un'adeguata etichettatura e opuscoli per il paziente). Nello specifico, tali informazioni devono includere la raccomandazione di rivolgersi immediatamente a un medico in caso di ingestione o se si manifestano difficoltà respiratorie o di parola;
 - in particolare, una lista sentinella degli eventi che comprenda, per un monitoraggio attivo, gli eventi di diffusione della tossina;
 - valutazione delle reazioni di diffusione, soprattutto nell'ambito di studi futuri;
 - un impegno ad allertare le autorità nazionali competenti ogniqualvolta si registrino variazioni significative del tasso di segnalazione.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerato che

- l'obiettivo del deferimento era il rischio potenziale per la salute pubblica correlato al bisogno di dati nella somministrazioni ripetuta e di informazioni sull'immunogenicità per Xeomin,
- la posologia di Xeomin,
- il profilo di sicurezza di Xeomin negli studi clinici di fase III,

sulla base della documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato,

il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Xeomin.

ANNEX III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xeomin, 100 unità DL_{50} , polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 100 unità LD_{50} * di neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150 kD), priva di proteine complessanti.

* Una unità corrisponde ad una dose letale mediana (LD_{50}) quando il prodotto ricostituito viene iniettato per via intra-peritoneale nel topo in condizioni prestabilite.

A causa di differenze nel test DL_{50} , queste unità sono specifiche per Xeomin e non sono interscambiabili con altri preparati di tossina botulinica.

Eccipienti:

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

Xeomin è indicato per il trattamento sintomatico del blefarospasmo e della distonia cervicale di forma prevalentemente rotazionale (torcicollo spasmodico) nell'adulto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le dosi in unità consigliate per Xeomin non sono interscambiabili con quelle per altri preparati a base di tossina botulinica

Xeomin deve essere somministrato solamente da medici appropriatamente qualificati e con documentata esperienza nella applicazione della tossina botulinica e nell'uso delle attrezzature richieste, per es. EMG (elettromiografia)

Xeomin ricostituito è da utilizzare per iniezioni intramuscolari.

La dose ottimale ed il numero delle sedi d' iniezione nel muscolo trattato devono essere stabiliti dal medico individualmente per ciascun paziente. Bisogna eseguire una titolazione della dose.

Per le istruzioni relative alla ricostituzione/diluizione dei flaconcini, vedere il paragrafo 6.6. Dopo ricostituzione, Xeomin deve essere utilizzato solo per una iniezione e solo per un paziente.

E' possibile aumentare o ridurre la dose di Xeomin modificando la quantità del volume iniettato. Tanto minore è il volume iniettato, tanto minore è la sensazione di pressione e tanto minore sarà la diffusione della neurotossina botulinica di tipo A nel muscolo sede di iniezione. Questo offre il beneficio di ridurre gli effetti su muscoli adiacenti, quando il medicinale viene iniettato in gruppi muscolari di piccole dimensioni.

Blefarospasmo

Dopo la ricostituzione, la soluzione di Xeomin viene iniettata usando un ago sterile adatto (per es. di 27-30 G/0,30-0,40 mm). Non è necessaria guida elettromiografica. Si consiglia di iniettare un volume di circa 0,05-0,1 ml.

Xeomin viene iniettato nella regione mediale e laterale del muscolo orbicolare della palpebra superiore e nella regione laterale del muscolo orbicolare della palpebra inferiore. Possono essere iniettate ulteriori sedi nell'area del sopracciglio, della regione laterale del muscolo orbicolare e nella parte superiore della faccia, se gli spasmi in queste zone interferiscono con la vista.

La dose iniziale consigliata è di 1,25-2,5 U (un volume di 0,05-0,1 ml) in corrispondenza di ciascuna sede. La dose iniziale non deve superare le 25 U per occhio. Nel trattamento del blefarospasmo, la dose totale non deve superare le 100 U ogni 12 settimane.

Evitare di effettuare iniezioni in prossimità del muscolo elevatore della palpebra superiore per ridurre la possibilità di indurre ptosi. Può comparire diplopia in seguito alla diffusione della neurotossina botulinica di tipo A nel muscolo obliquo inferiore. Evitare iniezioni nella parte mediale della palpebra inferiore può ridurre questa reazione avversa.

L'insorgenza dell'effetto viene mediamente osservata entro quattro giorni dall'iniezione. L'effetto di ciascun trattamento generalmente dura circa 3-4 mesi, tuttavia, può durare per periodi significativamente più lunghi o più brevi. Il trattamento può essere ripetuto se necessario.

Nelle sedute successive, la dose può essere aumentata fino al doppio se la risposta al trattamento iniziale è considerata insufficiente – generalmente in base al fatto che l'effetto non dura più di due mesi. Tuttavia, non sembra che si ottengano apprezzabili benefici iniettando più di 5,0 U per sede. Generalmente non si ottiene un ulteriore beneficio ripetendo il trattamento più frequentemente di una volta ogni 3 mesi.

Toracicollo spasmodico

Nel trattamento del toracicollo spasmodico, la dose di Xeomin deve essere individualizzata, in base alla posizione della testa e del collo del paziente, la ubicazione del dolore, l'ipertrofia muscolare, il peso corporeo del paziente e la risposta all'iniezione. Bisogna usare un ago sterile di dimensioni adatte per le iniezioni nei muscoli superficiali (per es. 25-30 G/0,30-0,50 mm) e nella muscolatura più profonda (per es. 22G/0,70 mm). Si consiglia di iniettare un volume di circa 0,1-0,5 ml.

Nel trattamento del toracicollo spasmodico, Xeomin viene generalmente iniettato nel(i) muscolo(i) sternocleidomastoideo, elevatore della scapola, scaleno, splenio della testa e/o trapezio. Questa lista non è esaustiva, dato che qualsiasi muscolo coinvolto nel controllo della posizione della testa può essere interessato e pertanto può avere bisogno del trattamento. Nel caso di difficoltà nell'isolare i singoli muscoli, le iniezioni devono essere effettuate con guida elettromiografica. La massa muscolare ed il grado di ipertrofia o di atrofia sono fattori da tenere presente quando si stabilisce la dose appropriata.

In pratica, la dose totale massima generalmente non supera le 200 U. Possono essere somministrate dosi fino a 300 U. Non devono essere somministrate più di 50 U in corrispondenza di ciascuna sede d'iniezione.

Sedi d'iniezione multiple permettono a Xeomin di raggiungere le aree innervate del muscolo distonico in maniera più uniforme e sono particolarmente utili nei muscoli più grandi. Il numero ottimale di sedi d'iniezione dipende dalla grandezza del muscolo che deve essere denervato chimicamente.

Non bisogna iniettare il medicinale nel muscolo sternocleidomastoideo bilateralmente, perché aumenta il rischio di reazioni avverse (in particolare, di disfagia) quando vengono somministrate dosi o iniezioni bilaterali che superano le 100 U in questo muscolo.

L'insorgenza dell'effetto viene osservata mediamente entro 7 giorni dall'iniezione. L'effetto di ciascun trattamento generalmente dura circa 3-4 mesi, tuttavia, può durare per periodi significativamente più lunghi o più brevi. Il periodo tra ciascuna seduta deve essere di almeno 10 settimane.

Tutte le indicazioni

Nel caso di assenza di effetto terapeutico dopo un mese dall'iniezione iniziale, bisogna prendere le seguenti misure:

- Verifica clinica dell'effetto della neurotossina sul muscolo in cui è stata iniettata: Per es. un esame elettromiografico in contesto specialistico
- Analisi delle cause della assenza di risposta, per es. isolamento inadeguato dei muscoli da iniettare, una dose troppo bassa, una tecnica d'iniezione inadeguata, la comparsa di contrattura fissa, antagonista troppo debole, la possibilità di formazione di anticorpi
- Rivalutazione dell'appropriatezza terapeutica della neurotossina botulinica di tipo A
- In assenza di reazioni avverse durante il trattamento iniziale, si può somministrare un secondo ciclo di trattamento come segue: 1) aggiustare la dose, tenendo in considerazione l'analisi dell'insuccesso più recente 2) somministrare sotto guida EMG 3) osservare l'intervallo minimo consigliato tra il ciclo iniziale e la ripetizione

Il paziente deve essere considerato come un non responder primario quando la prima iniezione non funziona. Non è stato studiato se il fallimento secondario dovuto alla formazione di anticorpi è meno frequente con la terapia a base di Xeomin che con la terapia a base di preparati tradizionali contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A. Nei casi di fallimento, bisogna prendere in considerazione terapie alternative.

L'utilizzo di Xeomin non è stato studiato in età pediatrica. Pertanto il suo uso non è raccomandato in questo gruppo di età fino a quando non si rendono disponibili i relativi dati clinici.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla neurotossina botulinica di tipo A o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Patologie generalizzate dell'attività muscolare (per es. miastenia grave, sindrome di Lambert-Eaton).

Presenza di infezione in corrispondenza della sede proposta per l'iniezione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati riportati effetti indesiderati legati al diffondersi della tossina botulinica a distanza dal sito di iniezione (vedere paragrafo 4.8), effetti talvolta mortali associati a volte con disfagia, polmonite e/o debolezza muscolare eccessiva.

Pazienti trattati con dosi terapeutiche possono riportare una eccessiva debolezza muscolare. Pazienti con pre-esistenti disturbi neurologici, tra cui difficoltà ad ingerire, presentano un rischio aggiuntivo per questi effetti. Il medicinale a base di tossina botulinica deve essere usato sotto supervisione di uno specialista e deve essere utilizzato solo nelle situazioni in cui il beneficio del trattamento supera i rischi ad esso associati. I pazienti con una anamnesi di disfagia e pneumopatia d'inalazione devono essere trattati con estrema cautela.

I pazienti o coloro che li assistono devono essere consigliati di richiedere l'immediato intervento del medico in caso di comparsa di disturbi della deglutizione, della parola o della respirazione.

Una reazione anafilattica può raramente accadere dopo l'iniezione di neurotossina botulinica di tipo A (vedere paragrafo 4.8). Bisogna avere a disposizione adrenalina e altre misure per il trattamento dell'anafilassi.

Prima di somministrare Xeomin il medico deve familiarizzarsi con l'anatomia del paziente ed eventuali alterazioni anatomiche dovute ad interventi chirurgici pregressi. Bisogna procedere con particolare cautela nel caso di sedi d' iniezione vicine a strutture sensibili, quali l'arteria carotide e gli apici polmonari.

L'esperienza relativa a pazienti nuovi al trattamento e al trattamento a lungo termine e' limitata.

Xeomin deve essere usato con cautela:

- Se si verifica qualsiasi tipo di sanguinamento
- Nei pazienti in terapia anticoagulante
- Nei pazienti che soffrono di sclerosi laterale amiotrofica o di un'altra affezione che determina disfunzione neuromuscolare periferica
- In muscoli bersaglio che presentano una debolezza marcata oppure atrofia

Le singole dosi consigliate di Xeomin non devono essere superate e gli intervalli tra iniezioni non devono essere accorciati.

Gli effetti clinici della neurotossina botulinica di tipo A possono aumentare o diminuire in seguito ad iniezioni ripetute. Tra i possibili motivi si annoverano diverse procedure di ricostituzione, l'intervallo prescelto tra iniezioni, i muscoli sede d' iniezione e variazioni marginali nell'attività della tossina che risultano dal test biologico utilizzato oppure assenza di risposta secondaria.

Una somministrazione troppo frequente di tossina botulinica puo' indurre la formazione di anticorpi che puo' portare alla resistenza al trattamento (vedere paragrafo 4.2)

Bisogna raccomandare a pazienti acinetici o sedentari di riprendere l'attività gradualmente dopo l'iniezione di Xeomin.

Xeomin contiene albumina, un emoderivato di origine umana. Le misure standard per prevenire le infezioni dovute all'uso di prodotti medicinali preparati con sangue o plasma di origine umana comprendono la selezione accurata dei donatori, lo screening delle donazioni individuali ed dei pool di plasma per marcatori specifici d' infezione, nonché l'inclusione di procedure di fabbricazione efficaci nell'inattivare /rimuovere i virus. Ciò nonostante, quando si somministrano medicinali derivati da sangue o plasma umano, non si può escludere del tutto la trasmissione di agenti infettivi. Questo vale anche per virus ed altri agenti patogeni sconosciuti o emergenti. Non vi sono segnalazioni di trasmissioni virali con albumina fabbricata secondo le specifiche della Farmacopea Europea tramite processi di uso consolidato.

Blefarospasmo

A causa dell'attività anticolinergica della tossina botulinica di tipo A, Xeomin deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di glaucoma ad angolo chiuso.

Per evitare ectropion, evitare la somministrazione dell'iniezione nella palpebra inferiore, e trattare intensivamente qualsiasi difetto epiteliale. Questo può richiedere l'uso di colliri, pomate oftalmiche, lenti a contatto terapeutiche morbide, o chiusura della palpebra tramite bendaggio o altri mezzi.

La riduzione dell'ammiccamento in seguito all'iniezione di Xeomin nel muscolo orbicolare può portare a esposizione della cornea, difetti epiteliali persistenti ed ulcerazione corneale, specialmente nei pazienti con patologie a carico dei nervi cranici (nervo facciale). Bisogna eseguire un esame accurato della sensibilità corneale nei pazienti che hanno subito interventi all'occhio.

Si possono facilmente verificare ecchimosi nei tessuti molli della palpebra. Il rischio può essere contenuto comprimendo immediatamente e delicatamente la sede d'iniezione.

Torcicollo spasmodico

I pazienti devono essere informati che le iniezioni di Xeomin per il trattamento del torcicollo spasmodico possono causare disfagia da lieve a grave, con il rischio di aspirazione e dispnea. Può essere necessario un intervento medico (per es., sotto forma di un sondino gastrico per l'alimentazione) (vedere anche il paragrafo 4.8). La disfagia può persistere per due-tre settimane dopo l'iniezione, ma è stato descritto un caso in cui la disfagia è durata fino a cinque mesi. La limitazione della dose iniettata nel muscolo sternocleidomastoideo ad una dose inferiore a 100 U può ridurre la comparsa di disfagia. I pazienti con una massa muscolare del collo minore o che richiedono iniezioni bilaterali nei muscoli sternocleidomastoidei sono a maggior rischio. La comparsa di disfagia è da attribuirsi alla diffusione dell'effetto farmacologico di Xeomin in seguito alla diffusione della neurotossina nella muscolatura esofagea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In teoria, l'effetto della tossina botulinica può essere potenziata dagli antibiotici aminoglicosidici o da altri medicinali che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare, quali i miorilassanti di tipo tubocurarinico.

Pertanto, l'uso concomitante di Xeomin con gli aminoglicosidi o la spectinomycin richiede particolare cautela. I miorilassanti periferici devono essere usati con cautela. Ove necessario, ridurre la dose iniziale del miorilassante o usare una sostanza ad azione intermedia, come il vecuronio o l'atracurio, al posto di sostanze aventi una maggiore durata d'azione.

Le 4-aminochinoline possono ridurre l'effetto di Xeomin.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati sull'uso della tossina botulinica di tipo A in donne in stato di gravidanza. Studi nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Pertanto, Xeomin non deve essere usato in gravidanza se non nei casi di evidente necessità e quanto i benefici potenziali giustificano i rischi.

Non è noto se la tossina botulinica di tipo A viene escreta nel latte materno. Pertanto, l'uso di Xeomin durante l'allattamento non è consigliato.

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

Xeomin ha una influenza minore o moderata sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Data la natura delle patologie trattate, la capacità di guidare e di operare macchinari può essere ridotta. A causa della latenza dell'effetto, alcuni effetti terapeutici e/o avversi di Xeomin possono anche interferire con la capacità di guidare e di usare macchinari. Conseguentemente, le persone affette devono evitare queste attività finché non hanno recuperato completamente le loro capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti indesiderati possono verificarsi a causa del malposizionamento delle iniezioni della tossina botulinica di tipo A, che paralizzano temporaneamente gruppi muscolari adiacenti. Dosi elevate possono paralizzare muscoli distanti dalla sede d'iniezione. In genere, gli effetti

indesiderati vengono osservati entro la prima settimana dopo il trattamento e sono temporanei. Possono essere confinati all'area intorno alla sede d'iniezione (per es., dolore locale, dolorabilità ed emorragia in corrispondenza della sede d'iniezione).

Frequenza per indicazione

Vengono fornite informazioni sulla frequenza delle reazioni avverse nelle singole indicazioni in base all'esperienza clinica. Le categorie di frequenza vengono definite come segue: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Blefarospasmo

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati con Xeomin:

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: Parestesie, cefalea

Patologie dell'occhio

Comuni: Ptosi, secchezza degli occhi

Non comuni: Congiuntivite

Patologie gastrointestinali

Non comuni: Secchezza delle fauci

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: Eruzioni cutanee

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: Debolezza muscolare

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Non comuni: Danni inflitti

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati e le relative frequenze sono noti con i preparati di confronto contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A tradizionale usati in sperimentazioni cliniche con Xeomin. E' possibile che questi effetti indesiderati si verifichino anche con Xeomin.

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: Capogiro, paralisi facciale

Patologie dell'occhio

Comuni: Cheratite puntata superficiale, lagofalmo, irritazione dell'occhio, fotofobia, lacrimazione

Non comuni: Cheratite, ectropion, diplopia, entropion, disturbi visivi, offuscamento della vista

Rari: Gonfiore della palpebra

Molto rari: Glaucoma ad angolo chiuso, ulcerazione della cornea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: Dermatite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: debolezza muscolare facciale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: Stanchezza

Torcicollo spasmodico

Sono stati segnalate le seguenti reazioni avverse con Xeomin:

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: Cefalea, tremore

Patologie dell'occhio

Non comuni: Dolore oculare

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: Disfonia

Patologie gastrointestinali

Comuni: Disfagia

Non comuni: Diarrea, secchezza delle fauci, vomito, colite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: Eruzioni cutanee, eritema, prurito, aumento della sudorazione

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: Debolezza muscolare, dolore alla schiena

Non comuni: Dolore osseo, mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: Astenia, infiammazione nella sede d'iniezione, dolorabilità della sede d'iniezione

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati e le relative frequenze sono noti con i preparati di confronto contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A tradizionale usati in sperimentazioni cliniche con Xeomin. E' possibile che questi effetti indesiderati si verifichino anche con Xeomin.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: Capogiro, intorpidimento, sonnolenza

Patologie dell'occhio

Non comuni: Diplopia, ptosi

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: Rinite, infezione delle vie respiratorie superiori

Non comuni: Dispnea, alterazioni della voce

Patologie gastrointestinali

Comuni: Nausea, secchezza delle fauci

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: Piaghe cutanee

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: Rigidità, ipertono

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: Dolore, debolezza locale

Comuni: Debolezza generalizzata, sintomatologia simil-influenzale, malessere

Non comuni: febbre

Il trattamento del torcicollo spasmodico può causare disfagia di vari gradi di intensità e vi è il rischio di aspirazione che può richiedere un intervento medico. La disfagia può persistere per due-tre settimane dopo l'iniezione, ma è stato descritto un caso in cui è durata cinque mesi. Sembra che la disfagia sia dose-dipendente. Nelle sperimentazioni cliniche con il complesso della tossina botulinica di tipo A è stato segnalato che la disfagia avviene meno frequentemente quando le dosi totali non superano le 200 U per seduta terapeutica.

Generale

Le seguenti informazioni aggiuntive sono basate su pubblicazioni sui preparati tradizionali contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A.

Sono stati riportati molto raramente effetti indesiderati legati al diffondersi della tossina botulinica a distanza dal sito di iniezione (debolezza muscolare eccessiva, disfagia, pneumopatia d'inalazione con esito fatale in alcuni casi) (vedere paragrafo 4.4).

La disfagia è stata segnalata in seguito ad iniezione in sedi diverse dalla muscolatura cervicale.

Vi sono state rare segnalazioni di effetti indesiderati correlati a disturbi cardiovascolari, quali aritmie ed infarto del miocardio, alcuni ad esito fatale. Non è chiaro se questi decessi siano stati indotti da preparati tradizionali contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A o da patologia cardiovascolare pre-esistente.

E' stato segnalato un caso di neuropatia periferica in un uomo dopo quattro serie di iniezioni di un preparato tradizionale contenente il complesso di tossina botulinica di tipo A (per spasmi a carico del collo e della schiena e dolore grave) nell'arco di un periodo di 11 settimane.

Una paziente di sesso femminile ha sviluppato una plessopatia brachiale due giorni dopo l'iniezione di un preparato tradizionale contenente il complesso della tossina botulinica di tipo A per il trattamento della distonia cervicale, con recupero dopo cinque mesi.

Sono stati descritti eritema multiforme, orticaria, eruzione cutanea di tipo psoriatco, prurito e reazioni allergiche con l'uso di preparati tradizionali contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A, ma il rapporto causale con la tossina non è stato chiarito.

Dopo l'iniezione del complesso della tossina botulinica di tipo A, l'EMG ha evidenziato contrazioni in alcuni muscoli distanti, che non erano associate a debolezza muscolare o ad altri tipi di anomalie elettrofisiologiche.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio:

Un aumento delle dosi di neurotossina botulinica di tipo A può determinare paralisi neuromuscolare pronunciata in aree distanti dalla sede d'iniezione. Sintomi di sovradosaggio non sono immediatamente apparenti dopo l'iniezione; tra di essi si annoverano debolezza generalizzata, ptosi, diplopia, difficoltà con la deglutizione e la parola o paralisi della muscolatura respiratoria seguita da polmonite da aspirazione.

Misure in caso di sovradosaggio:

Nel caso di un sovradosaggio il paziente deve essere monitorato a livello clinico per diversi giorni. Se compaiono segni di intossicazione, il paziente deve essere ricoverato e devono essere istituite misure generali di supporto. Sarà necessario intubare il paziente e ricorrere alla respirazione assistita fino a miglioramento, qualora si instauri una paralisi dei muscoli respiratori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Miorilassante, farmaco ad azione periferica, Codice ATC: M03AX01

La neurotossina botulinica di tipo A blocca la trasmissione colinergica a livello della giunzione neuromuscolare inibendo il rilascio di acetilcolina. Le terminazioni nervose della giunzione neuromuscolare non rispondono più agli impulsi nervosi, e viene bloccata la secrezione del neurotrasmettitore (denervazione chimica). Il recupero della trasmissione degli impulsi viene ristabilita dalla formazione di nuove terminazioni nervose e placche motrici.

Il meccanismo di azione attraverso il quale la neurotossina botulinica di tipo A esplica i suoi effetti sulle terminazioni nervose colinergiche può essere descritto come un processo sequenziale a tre fasi che comprende le fasi seguenti:

- (a) Legame alle terminazioni nervose colinergiche
- (b) Entrata o internalizzazione nel terminale nervoso e
- (c) Inibizione del rilascio di acetilcolina attraverso l'avvelenamento intracellulare a livello della terminazione nervosa

La catena pesante della neurotossina botulinica di tipo A si lega con una selettività ed affinità eccezionalmente elevata ai recettori che si trovano esclusivamente a livello delle terminazioni colinergiche. Dopo l'internalizzazione della neurotossina la catena leggera spezza specificamente una proteina bersaglio (SNAP25) che è essenziale per il rilascio dell'acetilcolina.

Il recupero dopo l'iniezione avviene normalmente entro 3-4 mesi, man mano che le terminazioni nervose si riformano e si riconnettono alla placca motrice.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

a) Caratteristiche generali del principio attivo:

Gli studi classici sulla cinetica e sulla distribuzione non possono essere effettuati con la neurotossina botulinica di tipo A perché il principio attivo viene applicato in quantità estremamente piccole (picogrammi per iniezione) e si lega in maniera rapida ed irreversibile alle terminazioni nervose colinergiche.

La tossina botulinica naturale è un complesso ad alto peso molecolare che, oltre alla neurotossina (150 kD), contiene altre proteine non tossiche, come le emoagglutinine e le non emoagglutinine. Contrariamente ai preparati tradizionali contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A, Xeomin contiene la neurotossina pura (150 kD), dato che è libera dalle proteine complessanti.

E' stato evidenziato che la neurotossina botulinica di tipo A, come molte proteine aventi le sue dimensioni, va incontro a trasporto assonale retrogrado dopo iniezione per via intramuscolare. Tuttavia, non è stato rilevato passaggio transsinaptico retrogrado della neurotossina botulinica attiva di tipo A nel sistema nervoso centrale.

La neurotossina botulinica di tipo A legata ai recettori entra all'interno delle terminazioni nervose per endocitosi prima di raggiungere il suo bersaglio (SNAP-25) e viene poi degradata a livello intracellulare. Le molecole di neurotossina botulinica di tipo A libere in circolo che non si sono legate ai recettori delle terminazioni nervose colinergiche presinaptiche verranno inglobate per fagocitosi o pinocitosi e degradate come qualsiasi altra proteina libera circolante.

b) Distribuzione del principio attivo nei pazienti:

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con Xeomin nell'uomo per i motivi sovraesposti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici degli studi convenzionali di farmacologia per la valutazione della sicurezza cardiovascolare non hanno messo in evidenza alcun rischio particolare per l'uomo.

I rilievi degli studi di tossicità a dosi ripetute condotte con Xeomin riguardavano principalmente i suoi effetti farmacodinamici.

Non è stata evidenziata intolleranza a livello locale. Gli studi sulla tossicità riproduttiva con Xeomin effettuati nel coniglio non hanno evidenziato effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile o effetti diretti sullo sviluppo embrionico. Tuttavia, la somministrazione di Xeomin a livelli che avevano evidenziato effetti tossici sulla madre ad intervalli da settimanali a quindicinali ha aumentato il numero degli aborti in uno studio sulla tossicità prenatale nel coniglio. Non si può presumere che sia indispensabile una esposizione sistemica continua delle madri durante la fase sensibile (sconosciuta) della organogenesi per l'induzione di effetti teratogeni.

Non sono stati condotti studi di genotossicità, carcinogenesi o sullo sviluppo pre- e post-natale con Xeomin.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina umana
Saccarosio

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto: 3 anni

Soluzione ricostituita: La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperature tra i 2 e gli 8°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino non aperto: Non conservare al di sopra dei 25°C

Per la conservazione della soluzione ricostituita, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (vetro di tipo 1) con tappo di gomma (gomma bromobutile) e chiusura a prova di manomissione (alluminio) in confezioni da 1 (confezione singola), 2, 3 o 6 flaconcini (confezioni multiple). E' disponibile anche una confezione per l'uso clinico con 6 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Xeomin viene ricostituito prima dell'uso con soluzione sterile iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) senza conservanti. La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in conformità con le regole della buona pratica, specialmente per quanto riguarda l'asepsi.

E' buona pratica effettuare la ricostituzione del flaconcino e la preparazione della siringa sopra asciugamani di carta foderati di plastica per raccogliere eventuali versamenti. Viene aspirata una quantità appropriata di solvente (si consulti la tabella delle diluizioni) in una siringa. La parte esposta del tappo di gomma del flaconcino viene pulita con alcool (70%) prima dell'inserimento dell'ago. Il solvente deve essere iniettato delicatamente nel flaconcino. Il flaconcino deve essere buttato via se il vuoto non attira il solvente al suo interno. Xeomin ricostituito è una soluzione limpida ed incolore, priva di particelle.

Xeomin non deve essere usato qualora la soluzione ricostituita (preparata come indicato sopra) abbia un aspetto torbido o contenga particelle o fiocchi..

Le diluizioni consigliate sono indicate nella tabella seguente:

Solvente aggiunto (soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%))	Dose risultante in unità per 0,1 ml
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Qualsiasi soluzione iniettabile che sia stata conservata per più di 24 ore o non usata deve essere buttata via.

Per uno smaltimento sicuro, i flaconcini non usati devono essere ricostituiti con una piccola quantità di acqua e poi messi in autoclave. Eventuali flaconcini e siringhe usate, nonché versamenti devono essere messi in autoclave e qualsiasi residuo di Xeomin deve essere inattivato usando una soluzione diluita di idrossido di sodio (0,1 N Na OH).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Germania
Telefono: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

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

[To be completed nationally]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[To be completed nationally]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[To be completed nationally]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA (1 FLAONCINO)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeomin 100 unità LD₅₀ polvere per soluzione iniettabile
Neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD), priva di proteine complessanti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 100 unità LD₅₀ di neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD),
priva di proteine complesse

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Albumina umana, saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Dopo ricostituzione: il prodotto può essere conservato per un massimo di 24 ore a 2°C-8°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Per uno smaltimento sicuro, i flaconcini non utilizzati devono essere ricostituiti con una piccola quantità di acqua e quindi sterilizzati ad alte pressioni. I flaconcini utilizzati, le siringhe, eventuali schizzi, ecc. devono essere trattati in autoclave e gli eventuali residui di Xeomin vanno resi inattivi utilizzando una soluzione diluita di idrossido di sodio (0,1 N NaOH).

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Germania

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

[To be completed nationally]

AIC n.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[To be completed nationally]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

SCATOLA PER 1 FLAONCINO QUANDO QUESTO E' UNA PARTE/COMPONENTE DI UNA CONFEZIONE MULTIPLA DA 2, 3, 6 FLAONCINI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xeomin 100 unità LD₅₀ polvere per soluzione iniettabile
Neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD), priva di proteine complessanti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 100 unità LD₅₀ di neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD), priva di proteine complesse

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Albumina umana, saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Dopo ricostituzione: il prodotto può essere conservato per un massimo di 24 ore a 2°C-8°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Per uno smaltimento sicuro, i flaconcini non utilizzati devono essere ricostituiti con una piccola quantità di acqua e quindi sterilizzati ad alte pressioni. I flaconcini utilizzati, le siringhe, eventuali schizzi, ecc. devono essere trattati in autoclave e gli eventuali residui di Xeomin vanno resi inattivi utilizzando una soluzione diluita di idrossido di sodio (0,1 N NaOH).

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Germania

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

[To be completed nationally]

AIC n.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[To be completed nationally]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

SCATOLA PER 1 FLACONCINO QUANDO QUESTO E' PARTE/COMPONENTE DI UNA CONFEZIONE PER OSPEDALE DA 6 FLACONCINI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xeomin 100 unità LD₅₀ polvere per soluzione iniettabile
Neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD), priva di proteine complessanti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 100 unità LD₅₀ di neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD), priva di proteine complesse

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Albumina umana, saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Dopo ricostituzione: il prodotto può essere conservato per un massimo di 24 ore a 2°C-8°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Per uno smaltimento sicuro, i flaconcini non utilizzati devono essere ricostituiti con una piccola quantità di acqua e quindi sterilizzati ad alte pressioni. I flaconcini utilizzati, le siringhe, eventuali schizzi, ecc. devono essere trattati in autoclave e gli eventuali residui di Xeomin vanno resi inattivi utilizzando una soluzione diluita di idrossido di sodio (0,1 N NaOH).

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Germania

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

[To be completed nationally]

AIC n.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[To be completed nationally]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA PER CONFEZIONE MULTIPLA CONTENENTE 2, 3, 6 FLACONCINI.****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeomin 100 unità LD₅₀ polvere per soluzione iniettabile
Neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD), priva di proteine complessanti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 100 unità LD₅₀ di neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD),
priva di proteine complesse

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Albumina umana, saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
2 flaconcini
3 flaconcini
6 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Dopo ricostituzione: il prodotto può essere conservato per un massimo di 24 ore a 2°C-8°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Per uno smaltimento sicuro, i flaconcini non utilizzati devono essere ricostituiti con una piccola quantità di acqua e quindi sterilizzati ad alte pressioni. I flaconcini utilizzati, le siringhe, eventuali schizzi, ecc. devono essere trattati in autoclave e gli eventuali residui di Xeomin vanno resi inattivi utilizzando una soluzione diluita di idrossido di sodio (0,1 N NaOH).

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Germania

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

[To be completed nationally]

AIC n.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[To be completed nationally]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA PER CONFEZIONE PER OSPEDALI CONTENENTI 6 FLACONCINI****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xeomin 100 unità LD₅₀ polvere per soluzione iniettabile
Neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD), priva di proteine complessanti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene 100 unità LD₅₀ di neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD), priva di proteine complesse

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Albumina umana, saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile
6 flaconcini
Confezione solo per ospedali.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Dopo ricostituzione: il prodotto può essere conservato per un massimo di 24 ore a 2°C-8°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

Per uno smaltimento sicuro, i flaconcini non utilizzati devono essere ricostituiti con una piccola quantità di acqua e quindi sterilizzati ad alte pressioni. I flaconcini utilizzati, le siringhe, eventuali schizzi, ecc. devono essere trattati in autoclave e gli eventuali residui di Xeomin vanno resi inattivi utilizzando una soluzione diluita di idrossido di sodio (0,1 N NaOH).

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Merz Pharmaceuticals GmbH
60048 Frankfurt/Main
Germania

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

[To be completed nationally]

AIC n.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[To be completed nationally]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLAONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xeomin 100 unità LD₅₀ polvere per soluzione iniettabile
Neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD), priva di proteine complessanti

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 unità LD₅₀

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Xeomin 100 unità LD₅₀ polvere per soluzione iniettabile

Neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150kD), priva di proteine complessanti

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Xeomin e a che cosa serve
2. Prima di usare Xeomin
3. Come usare Xeomin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xeomin
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È XEOMIN E A CHE COSA SERVE

Xeomin è un medicinale che rilassa i muscoli

Xeomin è usato per il trattamento delle seguenti patologie nell'adulto:

- spasmo della palpebra (blefarospasmo)
- torcicollo (torcicollo spasmodico)

2. PRIMA DI USARE XEOMIN

Non prenda Xeomin

- Se è allergico (ipersensibile) alla neurotossina botulinica di tipo A oppure a uno qualsiasi degli eccipienti di Xeomin (vedere il paragrafo 6 "Ulteriori informazioni")
- Se soffre di malattie generalizzate dell'attività muscolare (per es. miastenia grave, sindrome di Lambert-Eaton)
- Se è presente un'infezione in corrispondenza della sede d'iniezione

Faccia attenzione con Xeomin soprattutto

Informi il suo medico:

- Se soffre di qualsiasi tipo di sanguinamento
- Se assume sostanze che impediscono al sangue di coagulare (terapia anticoagulante)
- Se soffre di una debolezza marcata oppure di una riduzione del volume muscolare nel muscolo dove avverrà l'iniezione
- Se soffre di una malattia chiamata sclerosi laterale amiotrofica. Questa malattia porta ad un deterioramento del tessuto muscolare
- Se soffre di altre malattie che disturbano l'interazione tra i nervi ed i muscoli scheletrici (disfunzione neuromuscolare periferica)
- Se ha o ha avuto difficoltà ad inghiottire

In caso di iniezioni ripetute di Xeomin, l'effetto terapeutico del medicinale può aumentare o diminuire. Le possibili cause di aumento o diminuzione sono:

- differenze nelle tecniche di preparazione del prodotto,
- differenze negli intervalli di trattamento,
- iniezioni in muscoli diversi,
- una marginale variabilità dell'efficacia del principio attivo di Xeomin
- assenza di risposta/fallimento terapeutico nel corso del trattamento

Se il suo stile di vita è stato molto sedentario, qualsiasi tipo di attività deve essere iniziata gradualmente dopo l'iniezione di Xeomin.

Se sviluppa difficoltà nell'inghiottire, parlare o respirare, contatti immediatamente un servizio di pronto soccorso o chiedi ai suoi familiari di farlo (vedere paragrafo 4).

L'uso di Xeomin nei bambini e negli adolescenti non è stato studiato e quindi non è raccomandato.

Spasmo della palpebra (blefarospasmo)

Informi il suo medico prima di ciascun trattamento nel caso in cui:

- ha subito un intervento chirurgico agli occhi. Il medico prenderà particolari precauzioni.
- è a rischio di sviluppare una malattia chiamata glaucoma ad angolo chiuso. Questa malattia può causare un aumento della pressione all'interno dell'occhio e può danneggiare il nervo ottico. Il suo medico sa se c'è questo rischio.

Durante il trattamento, possono comparire piccoli punti emorragici nei tessuti molli della palpebra. Il medico può limitarne l'entità premendo immediatamente e delicatamente la sede d'iniezione.

Dopo l'iniezione di Xeomin nel muscolo dell'occhio, si può verificare una riduzione dell'ammicciamento. Questo può portare ad una esposizione prolungata della parte anteriore trasparente dell'occhio (cornea), che a sua volta può determinare difetti persistenti della superficie e infiammazione (ulcerazione corneale). Questo può verificarsi più spesso, se soffre di disturbi del nervo facciale.

Toracicollo (torcicollo spasmodico)

Dopo l'iniezione possono insorgere difficoltà, da lievi a gravi, ad inghiottire. Questo può indurre a difficoltà nella respirazione e a rischio di aspirazione (entrata di solidi e/o liquidi nelle vie aeree). Le sostanze estranee all'interno dei polmoni possono causare infiammazioni o infezioni (polmonite). Il medico le fornirà il trattamento specifico, se necessario (per es. sotto forma di alimentazione artificiale). Le difficoltà ad inghiottire possono persistere per fino a due-tre settimane dopo l'iniezione. È stato descritto un caso in cui esse sono durate fino a cinque mesi.

Usare altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Teoricamente, l'effetto di Xeomin può essere aumentato da:

- antibiotici aminoglicosidici
- medicinali che interferiscono con il trasferimento di un impulso da un nervo ad un muscolo per es. rilassanti muscolari di tipo tubocurarinico che indeboliscono i muscoli.

Pertanto, l'uso concomitante di Xeomin con gli aminoglicosidi o la spectinomycin richiede particolare cautela. Questo è anche importante per i medicinali che indeboliscono il muscolo. Il medico potrà ridurre la dose iniziale di rilassante o usare una sostanza ad azione intermedia piuttosto che sostanze con effetti aventi una durata d'azione più lunga.

Teoricamente, l'effetto di Xeomin può essere ridotto da:

- Alcuni medicinali contro la malaria /antireumatici (4-aminochinoline).

Gravidanza ed allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Xeomin non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il medico decida che è chiaramente necessario e che il potenziale beneficio giustifica il rischio.

Non è noto se il principio attivo di Xeomin viene escreto nel latte materno. Pertanto, l'uso di Xeomin durante l'allattamento non è consigliato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Data la natura della sua malattia, la capacità di guidare e di operare macchinari può essere ridotta. Alcuni effetti terapeutici e/o indesiderati di Xeomin possono anche interferire con la capacità di guidare e di usare macchinari. Conseguentemente, deve evitare di guidare e usare macchinari finché non ha ripreso completamente le sue capacità.

3. COME USARE XEOMIN

Xeomin può essere usato solo da operatori sanitari con esperienza nella applicazione della tossina botulinica.

Lo Xeomin disciolto è inteso per iniezioni intramuscolari.

La dose ottimale ed il numero delle sedi d' iniezione nel muscolo trattato devono essere stabiliti dal medico individualmente per Lei. I risultati del trattamento iniziale con Xeomin devono essere valutati e possono condurre ad un aggiustamento della dose finché non viene ottenuto l'effetto terapeutico desiderato.

Se ha l'impressione che l'effetto di Xeomin sia troppo forte o troppo debole, lo faccia sapere al medico. Nei casi in cui non compare alcun effetto terapeutico, bisogna prendere in considerazione terapie alternative.

L'organismo può sviluppare anticorpi dopo iniezione di preparati a base di tossina botulinica di tipo A. Gli anticorpi possono ridurre l'efficacia terapeutica del farmaco.

Spasmo della palpebra (blefarospasmo)

L'insorgenza dell'effetto viene generalmente osservata entro quattro giorni dall'iniezione. L'effetto di ciascun trattamento generalmente dura circa 3-4 mesi, tuttavia, può durare per periodi significativamente più lunghi o più brevi. Il trattamento può essere ripetuto se necessario.

Generalmente non si ottiene un ulteriore beneficio ripetendo il trattamento più frequentemente di una volta ogni tre mesi.

Torricollo (torcicollo spasmodico)

L'insorgenza dell'effetto viene generalmente osservata entro sette giorni dall'iniezione. L'effetto di ciascun trattamento generalmente dura circa 3-4 mesi, tuttavia, può durare per periodi significativamente più lunghi o più brevi. Il periodo tra ciascuna seduta deve essere di almeno 10 settimane.

Se usa più Xeomin di quanto deve

Sintomi di sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio non sono evidenti immediatamente dopo l'iniezione; tra di essi si annoverano debolezza generalizzata, palpebra cadente, vista doppia, difficoltà ad inghiottire e parlare, e polmonite.

Misure in caso di sovradosaggio

Qualora accusi sintomi da sovradosaggio, contatti immediatamente un servizio di pronto soccorso oppure chiedi ai suoi familiari di farlo e di farsi ricoverare in ospedale. E' possibile che sia necessaria una supervisione medica per alcuni giorni, nonché la respirazione assistita.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Xeomin può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi effetti indesiderati dovuti ad iniezioni di Xeomin effettuate in sedi inappropriate che paralizzano temporaneamente i muscoli circostanti. Dosi elevate possono paralizzare muscoli distanti dalla sede d'iniezione. In genere, gli effetti indesiderati vengono osservati entro la prima settimana dopo il trattamento e sono temporanei. Possono essere confinati all'area intorno alla sede d'iniezione (per es., dolore locale, dolorabilità ed emorragia in corrispondenza della sede d'iniezione).

Se sviluppa difficoltà ad inghiottire, parlare o respirare, contatti immediatamente un servizio di pronto soccorso o chiedi ai suoi familiari di farlo.

Come con qualsiasi medicinale, si può verificare una reazione allergica a Xeomin. Una reazione allergica può causare uno dei seguenti sintomi:

- difficoltà a respirare
- gonfiore delle mani, caviglie, viso, labbra, bocca o gola.

Se si verifica uno qualsiasi di questi eventi, lo riferisca immediatamente al medico o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino:

Le seguenti probabilità di effetti indesiderati e frequenze assegnate sono usate per categorizzare gli effetti indesiderati:

Molto comuni	Più di 1 su 10 persone trattate
Comuni	Meno di 1 su 10 persone trattate, ma più di 1 su 100
Non comuni	Meno di 1 su 100 persone trattate, ma più di 1 su 1.000
Rari	Meno di 1 su 1.000 persone trattate, ma più di 1 su 10.000
Molto rari	Meno di 1 persona trattata su 10.000, incl. I casi isolati

Spasmo della palpebra (blefarospasmo)

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati con Xeomin:

Comuni: Palpebra cadente (ptosi), secchezza degli occhi

Non comuni: Debolezza muscolare, formicolii (parestesie), mal di testa, infiammazione della congiuntiva (congiuntivite), secchezza della bocca, eruzioni cutanee, danni da trauma

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati sono noti con i preparati di confronto contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A tradizionale usati nelle sperimentazioni cliniche con Xeomin. E' possibile che questi effetti indesiderati si verifichino anche con Xeomin.

- Comuni: Speciale forma di infiammazione della cornea (cheratite puntata superficiale), incapacità di chiudere gli occhi (lagofalmo), irritazione degli occhi, paura della luce (fotofobia), produzione di lacrime (lacrimazione)
- Non comuni: Paralisi facciale, debolezza dei muscoli facciali, infiammazione della cornea (cheratite), margine della palpebra rovesciata internamente (entropion), visione doppia (diplopia), margine della palpebra rovesciata esternamente (ectropion), disturbi visivi, offuscamento della vista, capogiro, reazione infiammatoria della cute (dermatite), stanchezza
- Rari: Gonfiore della palpebra
- Molto rari: Malattie del nervo visivo, generalmente associate ad un aumento della pressione all'interno dell'occhio (glaucoma ad angolo chiuso), ulcerazione corneale

Torcicollo (torcicollo spasmodico)

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati con Xeomin:

- Comuni: Difficoltà ad inghiottire (disfagia), debolezza muscolare, mal di schiena
- Non comuni: Problemi nel parlare (disfonia), debolezza (astenia), dolore muscolare (mialgia), mal di testa, tremore, dolore all'occhio, diarrea, secchezza della bocca, vomito, infiammazione del colon (colite), eruzione cutanea, rossore della cute (eritema), prurito, aumento della sudorazione, dolore alle ossa, infiammazione in corrispondenza della sede d'iniezione, dolorabilità della sede d'iniezione

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati sono noti con i preparati di confronto contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A tradizionale usati nelle sperimentazioni cliniche con Xeomin. E' possibile che questi effetti indesiderati si verifichino anche con Xeomin.

Molto comuni: Dolore, debolezza locale

- Comuni: Debolezza generalizzata, sintomi di tipo influenzale, malessere, capogiro, intorpidimento, sonnolenza, infiammazione nasale (rinite) infezione delle vie respiratorie superiori, nausea, secchezza della bocca, piaghe della pelle, rigidità, aumento del tono muscolare (ipertonìa)
- Non comuni: Difficoltà a respirare (dispnea), vedere doppio (diplopia), palpebra cadente (ptosi), alterazioni della voce, febbre

Il trattamento del torcicollo può causare difficoltà ad inghiottire di vari gradi di intensità. Questo può portare all'aspirazione di corpi estranei che può richiedere un intervento medico. La difficoltà ad inghiottire può persistere per due-tre settimane dopo l'iniezione, ma è stato descritto un caso in cui è durata cinque mesi. Sembra che la difficoltà ad inghiottire sia dose-dipendente. Nelle sperimentazioni cliniche con il complesso della tossina botulinica di tipo A è stato segnalato che le difficoltà ad inghiottire avvengono meno frequentemente quando le dosi sono basse.

Generale

Le seguenti informazioni aggiuntive sono basate su pubblicazioni sui preparati tradizionali contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A.

Sono stati riportati molto raramente effetti indesiderati legati al diffondersi della tossina botulinica a distanza dal sito di iniezione (debolezza muscolare eccessiva, difficoltà ad inghiottire, infiammazione o infezione polmonare in seguito all'inalazione di corpi estranei (pneumopatia d'inalazione) con esito fatale in alcuni casi).

Vi sono rare segnalazioni di effetti indesiderati correlati a disturbi cardiovascolari, quali aritmie ed infarto del miocardio, alcuni ad esito fatale. Non è chiaro se questi decessi siano stati indotti da preparati tradizionali contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A o da una patologia cardiovascolare pre-esistente.

Sono state ricevute rare segnalazioni di gravi reazioni allergiche (anafilattiche) dopo l'iniezione di un preparato tradizionale contenente il complesso della tossina botulinica di tipo A.

E' stato segnalato un caso di neuropatia periferica in un uomo dopo quattro serie di iniezioni di un preparato tradizionale contenente il complesso di tossina botulinica di tipo A (per spasmi a carico del collo e della schiena e dolore grave) nell'arco di un periodo di 11 settimane.

Una paziente di sesso femminile ha sviluppato una lesione di un nervo che interessava il braccio (plessopatia brachiale) due giorni dopo l'iniezione di un preparato tradizionale contenente il complesso della tossina botulinica di tipo A per il trattamento del torcicollo, con recupero dopo cinque mesi.

Sono state descritte varie forme di eruzioni cutanee (eritema multiforme, orticaria, eruzione cutanea di tipo psoriatice), prurito e reazioni allergiche con l'uso di preparati tradizionali contenenti il complesso della tossina botulinica di tipo A, ma il rapporto causale con la tossina non è stato chiarito.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE XEOMIN

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usare Xeomin dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta del flaconcino. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Flaconcino non aperto: Non conservare al di sopra dei 25°C

Soluzione ricostituita: Conservare in frigorifero (2-8°C)

Il medico ricostituirà il farmaco con soluzione salina prima dell'uso. La soluzione ricostituita può essere conservata fino ad un massimo di 24 ore a 2°-8°C. Tuttavia, il prodotto dovrebbe essere utilizzato immediatamente.

Il medico non deve usare Xeomin se il flaconcino ricostituito secondo le istruzioni ha un aspetto torbido o contiene depositi sotto forma di particelle o fiocchi.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Xeomin

- Il principio attivo è la neurotossina di tipo A del Clostridium Botulinum (150 kD), priva di proteine complessanti

1 flaconcino contiene 100 unità LD₅₀ di neurotossina di Clostridium Botulinum di tipo A (150 kD), priva di proteine complessanti. Una unità LD₅₀ corrisponde ad una dose letale mediana (LD₅₀) quando il prodotto ricostituito viene iniettato per via intraperitoneale nel topo in

condizioni prestabilite. A causa di differenze nel test LD₅₀, queste unità sono specifiche per Xeomin e non possono essere applicate ad altri preparati di tossina botulinica.

- Gli eccipienti sono: Albumina umana, saccarosio

Descrizione dell'aspetto di Xeomin e contenuto della confezione

Xeomin si presenta come una polvere per soluzione iniettabile. La polvere è bianca. Xeomin ricostituito è una soluzione limpida ed incolore, priva di particelle.

Confezioni da 1 (confezione singola), 2, 3 o 6 flaconcini (confezioni multiple). E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare della Autorizzazione alla Immissione in Commercio

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Germania
Telefono: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

Produttore

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Germania
Telefono: +49-69/15 03-1
Fax: +49-69/15 03-200

Questo foglio è stato approvato per l'ultima volta il

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

E' possibile aumentare o ridurre la dose di Xeomin modificando la quantità del volume iniettato. Tanto minore è il volume iniettato, tanto minore è la sensazione di pressione e tanto minore sarà la diffusione della neurotossina botulinica di tipo A nel muscolo sede di iniezione. Questo offre il beneficio di ridurre gli effetti su muscoli adiacenti, quando il medicinale viene iniettato in gruppi muscolari di piccole dimensioni.

Xeomin viene ricostituito prima dell'uso con soluzione sterile iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) senza conservanti.

E' buona pratica effettuare la ricostituzione del flaconcino e la preparazione della siringa sopra asciugamani di carta foderati di plastica per raccogliere eventuali versamenti. Viene aspirata una quantità appropriata di solvente (si consulti la tabella delle diluizioni) in una siringa. La parte esposta del tappo di gomma del flaconcino viene pulita con alcool (70%) prima dell'inserimento dell'ago. Il solvente deve essere iniettato delicatamente nel flaconcino. Il flaconcino deve essere buttato via se il vuoto non attira il solvente al suo interno. Xeomin ricostituito è una soluzione limpida ed incolore, priva di particelle.

Le diluizioni consigliate sono indicate nella tabella seguente:

Solvente aggiunto (soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%))	Dose risultante in unità per 0,1 ml
---	--

0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Precauzioni particolari per lo smaltimento

Qualsiasi soluzione iniettabile che sia stata conservata per più di 24 ore, nonché qualsiasi soluzione iniettabile non usata deve essere buttata via.

Per uno smaltimento sicuro, il contenuto di qualsiasi flaconcino inutilizzato dovrà essere sciolto con una piccola quantità di acqua e sterilizzato ad alta pressione (in autoclave). Eventuali flaconcini e siringhe usate, nonché versamenti devono essere messi sotto alta pressione e qualsiasi residuo di Xeomin deve essere inattivato usando una soluzione diluita di idrossido di sodio (0,1 N Na OH).