

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEL MEDICINALE, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, DEI CONTENITORI E DEI
CONTENUTI DELLE CONFEZIONI NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia /Denominazione</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto della confezione</u>
Austria	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Belgium	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Denmark	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Finland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Greece	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Germany	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Italy	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Luxembourg	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Portugal	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Spain	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Sweden	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia /Denominazione</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto della confezione</u>
Islanda	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino
Norvegia	Allergan Pharmaceuticals Ireland	Allergan Pharmaceuticals Ireland	BOTOX	100 Unità	Polvere per soluzione iniettabile	Uso intradermico	Flaconcino (vetro)	1 Flaconcino

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI BOTOX

- Problemi di sicurezza e efficacia

Lo studio cardine e la sua estensione in aperto dimostrano che Botox alla dose di 50 U/ascella è efficace nel trattamento sintomatico dell'iperidrosi ascellare primaria. Si riconosce che la dose raccomandata è il frutto non già di uno studio sulla determinazione del dosaggio quanto di uno studio di conferma (studio cardine). La scelta del dosaggio utilizzato nello studio cardine era dettata dalla prassi corrente di uso off-label. Il dosaggio si è dimostrato efficace, con un profilo di sicurezza accettabile.

L'efficacia e la sicurezza di Botox nell'uso ripetitivo per il trattamento dell'iperidrosi primaria delle ascelle, non sono corroborate da dati diretti. Ciò nonostante, se si considerano l'ampio database generato dall'utilizzo del farmaco per altre indicazioni e la mancanza di prove contrarie, si deduce un rapporto rischi/benefici favorevole all'uso del medicinale nel lungo termine. È anche importante sottolineare che la durata dell'effetto di Botox nell'iperidrosi primaria è maggiore che non nelle distonie focali; ciò significa che, per determinare l'efficacia di inoculi ripetuti, sarebbe necessario realizzare uno studio clinico estremamente lungo (alcuni anni).

Rapporto rischi/benefici

L'inoculazione di Botox per via intradermica, in una dose di 50U per ascella durante uno studio clinico controllato verso placebo, ha ridotto la produzione media di sudore a livelli fisiologici entro una settimana dall'inoculo; inoltre, l'effetto benefico si è protratto in media per 30,6 settimane. Dal punto di vista statistico i risultati clinici, confermati dall'elevato numero di pazienti soddisfatti della terapia, erano statisticamente notevolmente superiori a quelli registrati nel gruppo dei pazienti trattati con placebo. Inoltre, il profilo di sicurezza di questo trattamento è stato straordinariamente benigno, privo cioè di episodi gravi imputabili alla terapia tra gli oltre 440 soggetti coinvolti; rispetto al gruppo trattato con placebo non sono state registrate differenze statisticamente rilevanti in termini di episodi avversi. A ciò si aggiunga il fatto che il quadro delle reazioni avverse è rimasto inalterato nonostante le esposizioni ripetute. Pertanto, il profilo rischi/benefici di Botox per l'indicazione proposta può essere considerato favorevole.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che

- non essendo disponibile uno studio specifico per la determinazione del dosaggio del medicinale, i dati esistenti sono sufficienti per confermare la dose di 50U/ascella proposta dal richiedente;
- mancando i dati relativi all'uso ripetuto del medicinale ed essendo limitato il numero di pazienti studiati per questa indicazione, i dati disponibili possono essere considerati sufficienti a confermare l'efficacia di Botox nell'iperidrosi ascellare primaria. Botox è stato impiegato finora su migliaia di pazienti per indicazioni diverse; i dati relativi alla sicurezza prodotti dall'uso del farmaco per tutte le indicazioni sono rassicuranti, tenuto conto di quelli prodotti specificamente per questo impiego;
- i dati prodotti dai 30 pazienti che hanno partecipato allo studio menzionato nel presente documento possono essere considerati poco numerosi per sostenere questa indicazione, in considerazione dell'insieme dei dati relativi al mantenimento dell'efficacia nel corso di trattamenti ripetuti con Botox; la durata del follow-up a sostegno dell'efficacia di dosi ripetute è considerata sufficiente;
- il database sulla sicurezza a sostegno di un uso intermittente reiterato di Botox e dell'idoneità dei parametri di sicurezza registrati nello studio cardine è piccolo, ma, se considerato insieme ai dati favorevoli all'indicazione, è adeguato, poiché la dose utilizzata rientra ampiamente nella gamma delle

indicazioni stabilite e il profilo di sicurezza osservato nello studio cardine non suggerisce l'esistenza di effetti collaterali specifici nell'iperidrosi primaria,

il CPMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Botox, il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto è riportato nell'allegato III (cfr. allegato I).

ALLEGATO III
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BOTOX

100 Unità

Polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone contiene: complesso di neurotossina di *Clostridium Botulinum* di tipo A (900 kD), 100 unità per flacone.

Una unità della tossina corrisponde alla dose letale media (DL₅₀) del prodotto ricostituito iniettato per via intraperitoneale nel topo, in condizioni definite.

Tali unità sono specifiche di BOTOX e non sono applicabili ad altre preparazioni a base di tossina botulinica.

Per gli eccipienti, vedere il Paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere bianca

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BOTOX è indicato per il trattamento:

- del blefarospasmo, dello spasmo emifacciale e delle distonie focali associate;
- della distonia cervicale rotazionale idiopatica (torcicollo spasmodico);
- della spasticità focale:
 - associata a deformità dinamica del piede equino in pazienti pediatriche deambulanti con paralisi cerebrale, di età superiore a due anni;
 - del polso e della mano in pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale.
- Iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le dosi consigliate per BOTOX non sono intercambiabili con quelle di altre preparazioni a base di tossina botulinica.

I dosaggi nei pazienti anziani sono come quelli per i pazienti adulti.

La sicurezza e l'efficacia di BOTOX nel trattamento del blefarospasmo, dello spasmo emifacciale o della distonia cervicale idiopatica non sono state dimostrate nei bambini (al di sotto dei 12 anni).

La sicurezza e l'efficacia di BOTOX nel trattamento dell'iperidrosi primaria delle ascelle non sono state studiate in bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni.

BOTOX deve essere somministrato solamente da medici appropriatamente qualificati e con documentata esperienza nel trattamento e nell'uso delle attrezzature richieste.

Non sono stati stabiliti livelli ottimali di validità generale per il dosaggio e il numero di sedi per l'iniezione in ciascun muscolo. Quindi devono essere stabiliti regimi individuali di trattamento da parte del medico. I livelli ottimali per il dosaggio devono essere determinati mediante titolazione.

I volumi d'iniezione consigliati per ciascuna sede muscolare variano da 0,05-0,1 ml (blefarospasmo, spasmo emifacciale) a 0,1-0,5 ml (distonia cervicale, paralisi cerebrale). Nell'iperidrosi primaria ascellare, il volume raccomandato per l'inoculo intradermico è 0,1-0,2 ml.

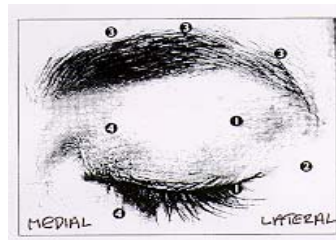
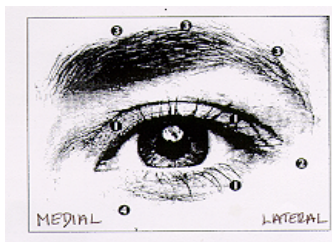
Vedere la tavola di diluizione nel Paragrafo 6.6.

Per le istruzioni relative all'impiego, manipolazione e smaltimento dei flaconi, vedere il Paragrafo 6.6.

Blefarospasmo/spasmo emifacciale

Il BOTOX ricostituito deve essere iniettato usando un ago sterile di misura 27-30 G /0,40-0,30 mm. Non è necessaria guida elettromiografica. La dose iniziale raccomandata è compresa fra 1,25 U e 2,5 U da iniettare nella regione mediale e laterale del muscolo orbicolare della palpebra superiore e nella regione laterale del muscolo orbicolare della palpebra inferiore. Possono essere iniettati ulteriori siti nell'area del sopracciglio, della regione laterale del muscolo orbicolare e nella parte superiore della faccia, se gli spasmi in queste zone interferiscono sulla vista. Evitare di effettuare iniezioni in prossimità del muscolo elevatore della palpebra superiore per ridurre la possibilità di indurre ptosi. Evitare di effettuare iniezioni nella parte mediale della palpebra inferiore, per ridurre la diffusione di BOTOX nel muscolo obliquo inferiore evitando in tal modo la complicazione di diplopia.

Le seguenti figure indicano i possibili siti di inoculo:



In generale, l'effetto iniziale delle iniezioni si osserva entro tre giorni e raggiunge il massimo dopo 1-2 settimane post-trattamento. Ciascun trattamento dura circa tre mesi, dopodiché la procedura può essere ripetuta secondo le necessità. Nelle sedute successive, la dose può essere aumentata fino al doppio se la risposta al trattamento iniziale è considerata insufficiente. Tuttavia, sembrano esserci pochi benefici ottenibili elevando la dose oltre le 5,0 U per sito. La dose iniziale non deve superare le 25 U per occhio. Normalmente non si ottiene ulteriore beneficio trattando più frequentemente di una volta ogni tre mesi.

Nel trattamento del blefarospasmo la dose totale non deve superare le 100 U nel periodo di 12 settimane.

I pazienti con spasmo emifacciale o disturbi del VII nervo devono essere trattati come quelli con blefarospasmo monolaterale, iniettando secondo necessità gli altri muscoli facciali interessati.

Distonia cervicale

Il BOTOX ricostituito deve essere iniettato usando un ago di dimensioni adeguate (generalmente misura 25 – 30 G /0,50 - 0,30 mm).

Il trattamento della distonia cervicale usualmente può consistere in un'iniezione di BOTOX nel(i) muscolo(i) sternocleidomastoideo, elevatore della scapola, scaleno, splenio della testa e/o trapezio. La massa ed il grado di ipertrofia o atrofia del muscolo sono fattori che devono essere tenuti in considerazione quando si sceglie la dose appropriata.

Nel caso di difficoltà ad isolare i singoli muscoli, le iniezioni devono essere effettuate con guida elettromiografica. Nei primi studi clinici controllati per determinare la sicurezza e l'efficacia del prodotto per il trattamento della distonia cervicale, le dosi di BOTOX ricostituito sono state comprese fra 140 e 280 U. In studi più recenti le dosi somministrate sono state comprese fra 95 e 360 U (in media circa 240 U). Come per qualsiasi altro farmaco, il dosaggio iniziale in un paziente mai trattato deve consistere nella minima dose efficace. Non devono essere somministrate più di 50 U per ciascun sito. Non devono essere iniettate più di 100 U nel muscolo sternocleidomastoideo. Per ridurre al minimo l'incidenza di disfagia, lo sternocleidomastoideo non deve essere iniettato bilateralmente. Non devono essere iniettate più di 200 U complessive nel primo ciclo di terapia, apportando opportuni aggiustamenti al dosaggio nei cicli successivi sulla base della risposta iniziale. Non deve essere superata la dose totale di 300 U per singola seduta. Il numero ottimale di siti d'iniezione dipende dalla dimensione del muscolo.

Il miglioramento clinico si osserva generalmente entro le prime due settimane dopo l'iniezione. Il massimo beneficio clinico si verifica generalmente circa sei settimane dopo l'iniezione. Non sono raccomandati intervalli nel trattamento di durata inferiore a 10 settimane. La durata dell'effetto benefico negli studi clinici ha manifestato una sostanziale variabilità (da 2 a 33 settimane) con una durata tipica di circa 12 settimane.

Paralisi cerebrale infantile

Il BOTOX ricostituito deve essere iniettato utilizzando un ago sterile di misura 23-26 G /0,60 - 0,45 mm

Il prodotto è somministrato in ciascuno dei due siti delle sommità mediale e laterale del muscolo gastrocnemio interessato. Nell'emiplegia, la dose complessiva iniziale consigliata è di 4 U/kg di peso corporeo nell'arto interessato. Nella diplegia la dose iniziale complessiva consigliata è di 6 U/kg di peso corporeo suddivise fra gli arti interessati. La dose totale non deve superare le 200 U.

Il miglioramento clinico generalmente si osserva entro le prime due settimane dopo l'iniezione. Devono essere somministrate ulteriori dosi quando l'effetto clinico della precedente iniezione diminuisce, ma non più frequentemente di una volta ogni tre mesi. E' possibile adattare il regime di dosaggio in modo da ottenere un intervallo di almeno sei mesi fra cicli successivi di trattamento.

Spasticità focale dell'arto superiore associata ad ictus cerebrale

Il BOTOX[®] ricostituito deve essere iniettato con un ago sterile di misura 25, 27 o 30 gauge per muscoli superficiali ed un ago più lungo per la muscolatura più profonda. Per la localizzazione dei muscoli interessati può essere utile avvalersi delle tecniche di guida elettromiografica o della stimolazione nervosa. Siti multipli di iniezione garantiscono un contatto più uniforme del BOTOX[®] con le aree di innervazione del muscolo e sono utili in modo particolare nel caso di muscoli più grandi.

L'adatta posologia ed il numero di siti di iniezione dovrebbero essere adattate alle necessità individuali in base alla dimensione, al numero ed alla localizzazione dei muscoli coinvolti, alla gravità della spasticità, all'eventuale debolezza locale del muscolo ed alla risposta del paziente ad un precedente trattamento.

Di seguito sono riportate le dosi somministrate in studi clinici controllati:

Muscolo	Posologia Totale; Numero dei Siti di Iniezione
Flessore profondo delle dita	15 - 50 U; 1-2 siti
Flessore superficiale delle dita	15 - 50 U; 1-2 siti
Flessore radiale del carpo	15 - 60 U; 1-2 siti
Flessore ulnare del carpo	10 - 50 U; 1-2 siti
Adduttore del pollice	20 U; 1-2 siti
Flessore lungo del pollice	20 U; 1-2 siti

In studi clinici controllati e non controllati in aperto, dosi tra 200 e 240 U suddivise tra muscoli selezionati sono state utilizzate ad un certo ciclo di trattamento.

In studi clinici controllati, i pazienti venivano seguiti per 12 settimane dopo un singolo trattamento.

Miglioramenti del tono muscolare si osservavano entro 2 settimane e l'effetto maggiore era generalmente rilevato entro 4-6 settimane.

In uno studio aperto non controllato di proseguo, la maggior parte dei pazienti erano ri-trattati dopo un intervallo di 12-16 settimane, quando l'effetto sul tono muscolare stava diminuendo.

Questi pazienti ricevevano fino a 4 inoculi con una dose massima cumulativa di 960 U nelle 54 settimane. Se il medico lo ritiene appropriato, possono essere somministrate dosi ripetute, quando l'effetto del precedente inoculo va diminuendo. Il ri-trattamento non deve essere effettuato prima delle 12 settimane.

Il grado ed il tipo di spasticità muscolare presente al momento del rinocolo può rendere necessario un aggiustamento posologico del BOTOX ed una variazione dei muscoli da trattare.

Deve essere utilizzata la più bassa dose efficace.

Iperidrosi primaria delle ascelle

Il BOTOX ricostituito (100U/4.0 ml) viene iniettato utilizzando un ago da 30 gauge.

50U di BOTOX vengono inoculate per via intradermica, distribuite equamente in siti multipli approssimativamente 1-2 cm l'uno dall'altro, nell'area iperidrotica di ciascuna ascella.

L'area iperidrotica può essere definita utilizzando tecniche standard di colorazione, come ad esempio il test di Minor amido-iodato. Dosi superiori alle 50U per ascella non sono state studiate, e quindi non possono essere consigliate.

Il miglioramento clinico generalmente si verifica entro la prima settimana dall'inoculo.

Il Botox può essere reinoculato quando l'effetto clinico del precedente inoculo diminuisce e quando il medico curante lo ritiene necessario.

Gli inoculi non dovrebbero essere ripetuti più spesso di ogni 16 settimane. (vedere Paragrafo 5.1)

Per tutte le indicazioni

Nel caso di fallimento del trattamento dopo il primo ciclo di terapia, ad esempio di assenza, dopo un mese dall'iniezione, di un significativo miglioramento clinico rispetto al basale, è necessario svolgere le seguenti azioni:

- Verifica clinica, che può comprendere un esame elettromiografico in contesto specialistico, dell'azione della tossina sul(i) muscolo(i) iniettato(i);
- Analisi delle cause del fallimento, ad es. una cattiva scelta dei muscoli da iniettare, una dose insufficiente, una tecnica d'iniezione errata, la comparsa di una contrattura fissa, muscoli antagonisti troppo deboli, la formazione di anticorpi neutralizzanti la tossina;
- Rivalutazione dell'appropriatezza del trattamento con tossina botulinica di tipo A;
- In assenza di effetti indesiderati secondari al primo ciclo di trattamento, istituire un secondo ciclo di trattamento nel modo seguente: i) aggiustare la dose, tenendo in considerazione l'analisi del precedente fallimento della terapia; ii) fare uso di tecnica EMG; e iii) osservare un intervallo di tre mesi fra i due cicli successivi di terapia.

Nel caso di fallimento della terapia o della diminuzione dell'effetto dopo la ripetizione delle iniezioni, devono essere impiegati metodi di terapia alternativi.

4.3 Controindicazioni

BOTOX è controindicato :

- in soggetti con ipersensibilità accertata al complesso di neurotossina di *Clostridium Botulinum* di tipo A (900 kD), o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- in presenza di miastenia grave o della Sindrome di Eaton Lambert.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Prima di somministrare BOTOX è necessario essere a conoscenza della relativa anatomia dell'area interessata e di qualsiasi situazione anatomica anormale dovuta a precedenti interventi chirurgici. Non devono essere superate le dosi e le frequenze raccomandate per le somministrazioni di BOTOX.

Dopo somministrazione di tossina botulinica, molto raramente si può verificare una reazione anafilattica. E' quindi necessario avere a disposizione epinefrina (adrenalina) e altre misure appropriate nel caso di reazioni anafilattiche. Vedere il punto 4.8c) per ulteriori informazioni.

Dopo il trattamento con tossina botulinica di tipo A sono stati riportati casi rari spontanei di decessi, talvolta associati a disfgia, polmonite e/o altre debolezze significative.

I pazienti o coloro che li assistono devono essere avvisati di richiedere immediato soccorso nel caso di comparsa di disturbi della deglutizione, della parola o della respirazione.

Fluttuazioni cliniche durante l'uso ripetuto di BOTOX (come con tutte le tossine botuliniche) possono essere dovute a differenti procedure di ricostituzione del flacone, ad intervalli di inoculo, ai muscoli iniettati ed a piccoli differenti valori di potenza dati dal test biologico utilizzato.

La somministrazione di dosi troppo frequenti o eccessive può determinare la formazione di anticorpi, che a loro volta possono provocare una resistenza al trattamento.

Come per ogni trattamento che può consentire a pazienti che in precedenza conducevano una vita sedentaria di riprendere le loro attività, è necessario avvertire il paziente sedentario di riprendere la propria attività in modo graduale.

E' necessario usare cautela quando si usa BOTOX in presenza di un'inflammatione in corrispondenza del(i) sito(i) prescelto(i) per l'iniezione o quando si osservi un'eccessiva debolezza o atrofia nel muscolo bersaglio. Deve essere adottata cautela anche quando si usa BOTOX per il trattamento di pazienti con sclerosi amiotrofica laterale o con disturbi che producono una disfunzione neuromuscolare periferica.

BOTOX contiene albumina di siero umano. Quando si somministrano prodotti medicinali derivati da sangue o plasma umano, non si può escludere del tutto la trasmissione di agenti infettivi. Per ridurre il rischio di trasmissione di agenti infettivi, devono essere effettuati controlli rigorosi nella selezione dei donatori e delle donazioni. Inoltre, opportune procedure di inattivazione del virus devono essere incluse nel processo di produzione.

Blefarospasmo

La riduzione dell'ammiccamento a seguito dell'inoculo di tossina botulinica nel muscolo orbicolare può portare a patologia della cornea. E' opportuno effettuare un esame accurato della sensibilità corneale in occhi precedentemente operati, evitare la somministrazione dell'iniezione nell'area della

palpebra inferiore per evitare ectropion, ed adottare un efficace trattamento preventivo di qualsiasi difetto epiteliale. Ciò può richiedere l'uso di colliri, unguenti oftalmici, lenti a contatto terapeutiche morbide, o chiusura della palpebra tramite bendaggio o altri mezzi.

Facilmente si può avere ecchimosi nei tessuti molli della palpebra. Questa può essere minimizzata comprimendo delicatamente il sito d'iniezione immediatamente dopo l'iniezione stessa.

A causa dell'attività anticolinergica della tossina botulinica, è necessario adottare particolare cautela nel trattamento di pazienti a rischio di glaucoma ad angolo chiuso.

Distonia cervicale

I pazienti con distonia cervicale devono essere informati della possibilità di presentare disfagia che può essere di grado molto lieve, ma anche di grado severo. Conseguentemente alla disfagia esiste la possibilità di aspirazione, dispnea e qualche volta la necessità di ricorrere all'alimentazione mediante sonda. In casi rari è stata riportata disfagia seguita da polmonite da aspirazione e morte. La disfagia può persistere fino a 2-3 settimane dopo l'iniezione, ma è stata descritta anche della durata fino a 5 mesi dopo l'iniezione.

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 di dimensione minore o i pazienti che ricevono iniezioni nel muscolo sternocleidomastoideo di entrambi i lati sono stati descritti come a maggiore rischio di presentare disfagia. La disfagia è da attribuirsi alla diffusione della tossina nella muscolatura dell'esofago.

Spasticità focale associata alla paralisi cerebrale infantile e spasticità della mano e del polo in pazienti adulti post ictus cerebrale

BOTOX è un trattamento per la spasticità focale studiato solamente in associazione con altri regimi di cura standard, e non è da intendersi quale sostituto per tali modalità di terapia. Non è probabile che BOTOX risulti efficace per migliorare l'arco di movimento in un'articolazione affetta da contrattura fissa.

Iperidrosi primaria delle ascelle

L'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente, oltre ad ulteriori accertamenti che possono essere ritenuti necessari, devono essere eseguiti allo scopo di escludere potenziali cause di iperidrosi secondaria (ad esempio ipertiroidismo e feocromocitoma). Questo eviterà trattamenti sintomatici dell'iperidrosi senza la diagnosi e/o il trattamento di malattie di base.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

In teoria, l'effetto della tossina botulinica può essere potenziato dagli antibiotici aminoglicosidici o dalla spectinomina, o da altri farmaci che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare (ad es. miorilassanti di tipo turbocurarinico).

Non sono stati condotti test specifici per stabilire la possibilità di un'interazione clinica con altri medicinali. Non sono state riportate interazioni di importanza clinica.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della tossina botulinica di tipo A nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti in animali hanno dimostrato tossicità per la riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. BOTOX non deve essere usato in gravidanza se non nei casi di evidente necessità.

Allattamento

Non esistono informazioni circa l'eliminazione di BOTOX nel latte. E' sconsigliato l'uso di BOTOX durante l'allattamento.

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

Gli effetti di BOTOX sulla capacità di guidare o usare macchine possono essere valutati solamente dopo il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

a) Generali

Sulla base di dati derivanti da uno studio clinico controllato, è prevedibile che i pazienti riportino effetti avversi dopo trattamento con BOTOX in misura del 35% per il blefarospasmo, del 28% per la distonia cervicale, del 17% per la paralisi cerebrale infantile e dell'11% per l'iperidrosi primaria delle ascelle. Negli studi clinici, il 16% dei pazienti trattati con BOTOX® nella spasticità focale degli arti superiori associati con ictus cerebrale riportavano una reazione avversa.

In genere, le reazioni avverse si verificano entro i primi giorni dopo l'iniezione e sono di natura transitoria.

La debolezza muscolare localizzata rappresenta l'effetto farmacologico atteso della tossina botulinica nel tessuto muscolare.

Come è da attendersi per qualsiasi procedura di iniezione intramuscolare, al punto di inoculo possono associarsi dolore localizzato, irritazione e/o ecchimosi.

Sono state riportate anche febbre e sindrome influenzale dopo inoculi di tossina botulinica.

b) Reazioni avverse - frequenza per indicazione

Viene indicata di seguito, sulla base dell'esperienza clinica, la frequenza di reazioni avverse per indicazione.

La frequenza è definita nel seguente modo:

Molto comune (> 1/10)

Comune (> 1/100, < 1/10)

Non comune (> 1/100, < 1/100)

Rara (> 1/10.000, < 1/1.000)

Molto rara (< 1/10.000)

Blefarospasmo/Spasmo emifacciale

Molto comune: Ptosì.

Comune: Cheratite puntata superficiale, lagofalmo, occhio secco, irritazione, fotofobia, lacrimazione.

Non comune: Cheratite, ectropion, diplopia, vertigini, rash cutaneo diffuso/dermatite, entropion, debolezza nel viso, calo del viso, stanchezza, disturbi visivi, offuscamento della vista.

Rara: Gonfiore della palpebra.

Molto rara: Glaucoma ad angolo chiuso, ulcerazione della cornea.

Distonia cervicale

Molto comune: Disfagia (vedere punto c), di seguito), debolezza localizzata, dolore.

Comune: Vertigini, ipertonia, intorpidimento, debolezza generale, fiacca, sintomi di tipo influenzale, malessere, secchezza delle fauci, nausea, cefalea, rigidità, infiammazione, rinite, infezione delle prime vie aeree.

Rara: Dispnea, diplopia, febbre, ptosì, alterazione della voce.

Paralisi cerebrale infantile

Molto comune: Infezione virale, infezione dell'orecchio.
Comune: Mialgia, debolezza muscolare, incontinenza urinaria, sonnolenza, anomalie nell'andatura, malessere, rash, formicolio.

Spasticità focale dell'arto superiore associata all'ictus cerebrale

Comune: ecchimosi/purpura/emorragia al punto di inoculo, dolore alle braccia, debolezza muscolare, ipertonìa, bruciore al punto di inoculo.
Non comune: iperestesia, artralgia, astenia, dolore, borsite, dermatite, cefalea, ipersensibilità al punto di inoculo, malessere, nausea, parestesia, ipotensione posturale, prurito, rash, mancanza di coordinazione, amnesia, parestesia circumorale, depressione, insonnia, edema periferico, vertigine (alcune delle reazioni avverse non comuni potrebbero essere correlate alla patologia).

Iperidrosi primaria delle ascelle

Comune: sudorazione non ascellare, reazioni al sito d'inoculo, dolore, vasodilatazione (vampate di caldo).
Non Comune: debolezza delle braccia, prurito, mialgia, disturbi a carico delle articolazioni, dolore al braccio.

c) Ulteriori informazioni

La disfagia varia di grado da lieve a grave, con il potenziale di aspirazione, che occasionalmente può richiedere l'intervento di un medico. Vedere Paragrafo 4.4, Speciali Avvertenze e Speciali Precauzioni d'Uso.

Dopo il trattamento con tossina botulinica di tipo A sono stati riportati casi rari spontanei di decessi, talvolta associati a disfagia, polmonite e/o altre debolezze significative.

Poichè il prodotto medicinale è già presente sul mercato, raramente sono state descritte le seguenti reazioni: rash cutaneo (compreso eritema multiforme, orticaria e eruzione tipo psoriasi), prurito e reazione allergica.

Sono stati anche riportati rari casi di effetti avversi che interessavano l'apparato cardiovascolare, fra cui aritmie e infarto del miocardio, alcuni dei quali ad esito fatale. Alcuni di tali pazienti presentavano dei fattori di rischio, fra cui malattie cardiovascolari.

Sono stati riportati rari casi di reazioni anafilattiche associate al BOTOX utilizzato con altri agenti conosciuti causare simili reazioni.

E' stato descritto un caso di neuropatia periferica in un maschio adulto di grande dimensione corporea dopo la somministrazione di quattro serie di iniezioni di BOTOX, per una quantità complessiva di 1800 U (per spasmo e dolore intenso del collo e del dorso) in un arco di 11 settimane.

Il glaucoma ad angolo chiuso è stato riportato molto raramente dopo il trattamento con tossina botulinica per blefarospasmo.

Una donna ha sviluppato plessopatia brachiale due giorni dopo la somministrazione di 120 Unità di BOTOX per il trattamento di distonia cervicale, con guarigione dopo cinque mesi.

Nel trattamento dell'iperidrosi primaria ascellare, l'aumento del sudore non ascellare era riportato nel 4,5% dei pazienti entro 1 mese dall'inoculo senza riferimento diretto ai siti anatomici coinvolti. Questo effetto si risolveva in circa il 30% dei pazienti entro 4 mesi.

Debolezza delle braccia è stata riportata come non comune (0,7%), di lieve entità, transitoria, tale da non richiedere trattamento e si risolveva senza sequele. Questa reazione avversa può essere relativa al trattamento, alla tecnica d'inoculo, o ad entrambi.

Nel caso non comune di debolezza muscolare riportata dopo il trattamento, potrebbe rendersi necessaria una visita neurologica; inoltre dovrebbe essere riconsiderata la tecnica di inoculo nei successivi trattamenti.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riferiti casi di tossicità sistemica derivante da iniezione accidentale di BOTOX. Non sono noti casi di ingestione orale di BOTOX. I segni di sovradosaggio non sono evidenti immediatamente dopo l'iniezione. Nel caso di iniezione o ingestione accidentale, il paziente deve essere osservato clinicamente per vari giorni per eventuali segni e sintomi di debolezza sistemica o paralisi muscolare.

Per i pazienti che si presentano con sintomi di avvelenamento da tossina botulinica di tipo A (debolezza generale, ptosi, diplopia, disturbi della deglutizione e della parola, o paresi dei muscoli respiratori) deve essere considerato il ricovero in ospedale.

Con l'aumento della dose, si verifica paralisi muscolare generale e profonda. Quando vengono interessate le muscolature dell'orofaringe e dell'esofago, ne può seguire polmonite da aspirazione. Nel caso di paralisi dei muscoli respiratori, si renderà necessario il ricorso all'intubazione e alla respirazione assistita, fino alla guarigione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Altri miorilassanti ad azione periferica
Classe ATC M03A X01

Gruppo farmacoterapeutico: Altri dermatologici
Classe ATC D11AX

Il complesso della neurotossina del *Clostridium Botulinum* di Tipo A blocca il rilascio periferico dell'acetilcolina a livello delle terminazioni nervose colinergiche presinaptiche interrompendo la liberazione di SNAP-25, una proteina che integra il successo della raccolta e del rilascio di acetilcolina dalle vescicole situate nelle terminazioni nervose.

Dopo l'iniezione si realizza un iniziale rapido legame a elevata affinità della tossina a specifici recettori sulla superficie della cellula. Questo è seguito dal trasferimento della tossina attraverso la membrana plasmatica per endocitosi mediata da recettori. Infine, la tossina viene rilasciata nel citosol. Quest'ultimo processo è accompagnato da una progressiva diminuzione del rilascio di acetilcolina, e si manifestano i segni clinici entro 2-3 giorni con un effetto massimo osservabile entro 5-6 settimane dopo l'iniezione.

Il recupero, dopo inoculo intramuscolare, avviene normalmente entro 12 settimane dopo l'iniezione in quanto le terminazioni nervose si rigenerano e si ricollegano con le placche terminali. Dopo inoculo intradermico, dove l'obiettivo sono le ghiandole sudoripare esocrine in pazienti trattati con 50U per ascella, l'effetto durava una media di 7,5 mesi dopo il primo inoculo.

Comunque, nel 27,5% dei pazienti la durata dell'effetto era di 1 anno o più.

Il ripristino delle terminazioni nervose simpatiche delle ghiandole sudoripare dopo inoculo intradermico con BOTOX, non è stato studiato.

Il complesso neurotossinico nel BOTOX deriva da una nuova banca di cellule madre (Master Cell Bank). Studi clinici effettuati negli adulti relativamente a questa nuova preparazione di BOTOX hanno dimostrato allo stesso range di dosaggio la similare efficacia rispetto alla preparazione di BOTOX già disponibile.

Con la nuova preparazione non sono stati condotti studi clinici nei bambini.

Iperidrosi primaria delle ascelle

E' stato condotto uno studio clinico multicentrico in doppio cieco in pazienti che presentavano persistente iperidrosi primaria ascellare bilaterale, stabilita al basale per misurazione gravimetrica pari ad almeno 50mg di sudore spontaneo prodotto da ciascuna ascella per più di 5 minuti a temperatura ambiente, a riposo. Trecentoventi pazienti sono stati randomizzati a ricevere o 50 Unità di BOTOX (N=242) o placebo (N=78). I pazienti responders erano definiti come soggetti che mostravano una riduzione, rispetto al basale, di almeno il 50% della sudorazione ascellare. All'endpoint primario, 4 settimane post-inoculo, la percentuale di risposta nel gruppo dei pazienti trattati con BOTOX è stata del 93.8%, confrontata al 35.9% dei pazienti trattati con placebo ($p<0.001$).

L'incidenza dei pazienti responders tra quelli trattati con BOTOX ha continuato ad essere significativamente più alta ($p<0.001$) rispetto ai pazienti trattati con placebo, in tutti i punti post-trattamento dello studio fino a 16 settimane.

In uno studio clinico di proseguimento in aperto sono stati arruolati 207 pazienti idonei che hanno ricevuto fino a 3 trattamenti di BOTOX. In particolare, 174 pazienti completavano l'intera durata di 16 mesi dei 2 studi combinati (4 mesi di studio in doppio cieco e proseguimento di 12 mesi di studio in aperto). L'incidenza della risposta clinica alla 16° settimana dopo il primo ($n=287$), secondo ($n=123$) e terzo ($n=30$) trattamento risultava essere rispettivamente di 85.0%, 86.2% e 80%. La durata media dell'effetto basata sullo studio combinato di proseguimento a dose singola ed sullo studio in aperto, era di 7,5 mesi dal primo trattamento; inoltre, nel 27.5% dei pazienti la durata dell'effetto perdurava per 1 anno o più.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

a) Caratteristiche generali del principio attivo:

Studi di distribuzione eseguiti in ratti hanno indicato una lenta diffusione muscolare del complesso della neurotossina ^{125}I -botulinica di tipo A nel muscolo gastrocnemio dopo l'iniezione, seguita da un rapido metabolismo sistemico e eliminazione nell'urina. La quantità di materiale radiomarcato nel muscolo diminuiva con un'emivita di circa 10 ore. Nel sito d'inoculo la radioattività era legata a molecole proteiche di grandi dimensioni, mentre nel plasma essa era legata a molecole di dimensioni piccole, a suggerimento di un rapido metabolismo sistemico del substrato. Entro 24 ore dalla somministrazione, il 60% della radioattività veniva eliminata nelle urine. Probabilmente la tossina viene metabolizzata dalle proteasi e le componenti molecolari vengono riciclate mediante le normali vie metaboliche.

A causa della natura del prodotto, non sono stati eseguiti i classici studi sull'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'eliminazione del principio attivo.

b) Caratteristiche nei pazienti:

Si ritiene che dosi terapeutiche di BOTOX provochino una scarsa distribuzione sistemica. Studi clinici eseguiti con tecniche elettromiografiche a fibra singola hanno dimostrato l'aumento di attività elettrofisiologica neuromuscolare in muscoli distanti dal sito d'iniezione, non accompagnato da alcun segno o sintomo clinico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi sulla riproduzione

Sottoponendo topi, ratti e coniglie gravide a iniezioni intramuscolari di BOTOX nel periodo dell'organogenesi, il Livello di Nessun Effetto Avverso Osservabile (NOAEL) sullo sviluppo era 4, 1 e 0,125 U/Kg, rispettivamente.

Dosi più alte erano associate con la riduzione del peso corporeo fetale e/o ritardata ossificazione e nei conigli venivano osservati aborti.

Altri studi

Oltre agli studi di tossicologia per la riproduzione, sono stati eseguiti i seguenti studi preclinici di sicurezza per BOTOX: tossicità acuta, tossicità dopo somministrazione ripetuta, tolleranza locale, mutagenicità, antigenicità, compatibilità col sangue umano. Tali studi non hanno evidenziato rischi particolari per la specie umana ai livelli di dosi clinicamente rilevanti.

La dose massima raccomandata relativa ad una sessione di trattamento è 300 U (corrispondente a 6 U/Kg in una persona di 50 Kg). La DL₅₀ intramuscolare pubblicata, nelle scimmie giovani è 39 U/Kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina, umana
Cloruro di sodio

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flacone chiuso: 2 anni

Flacone ricostituito: 4 ore

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Flacone chiuso: Conservare a 2°C-8°C (in frigorifero), o conservare in congelatore (alla temperatura di -5°C o inferiore).

Flacone ricostituito: Conservare a 2°C-8°C (in frigorifero).

6.5 Natura e contenuto del confezionamento

Flacone di vetro incolore di Tipo I, capacità nominale di 10 ml, dotato di un tappino in gomma e sigillo di alluminio a prova di manomissione.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

E' buona pratica effettuare la ricostituzione del flacone e la preparazione della siringa sopra della carta assorbente plastificata, in modo da raccogliere eventuale prodotto versato. Ricostituire BOTOX con normale soluzione fisiologica sterile senza conservanti (cloruro di sodio allo 0,9% per uso iniettabile). Deve essere prelevata con una siringa una quantità appropriata di diluente (vedere la tavola di diluizione che segue).

Quantità di diluente aggiunto (cloruro di sodio allo 0,9% per uso iniettabile)	Dose risultante (Unità per 0,1 ml)
0,5 ml	20,0 U
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Poiché BOTOX viene denaturato da effervescenza o da agitazioni vigorose, il diluente deve essere iniettato lentamente dentro il flacone. Gettare il flacone se la forza del suo vuoto non è tale da attirare il diluente dentro il flacone stesso. Il BOTOX ricostituito deve essere una soluzione limpida incolore o di colore giallo chiaro, senza paricelle. La soluzione ricostituita deve essere visualmente controllata prima dell'uso per la limpidezza e l'assenza di particelle. Una volta ricostituito, BOTOX può essere conservato in frigorifero (2-8°C) fino a 4 ore prima dell'uso. Questo prodotto è solo per uso singolo ed eventuale soluzione residua non utilizzata deve essere scartata.

Per sicurezza, i flaconi non utilizzati devono essere ricostituiti con una modesta quantità di acqua e quindi passati in autoclave. Eventuali flaconi non utilizzati, siringhe, e materiale versato devono essere decontaminati in autoclave, oppure eventuale BOTOX residuo deve essere reso inattivo con l'uso di una soluzione di ipoclorito di sodio (0,5%) per 5 minuti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Allergan Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Irlanda

(In aggiunta, per alcuni paesi, informazioni specifiche)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2003

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Requisiti del CPMP relativi allo studio follow-up sulla sicurezza per la valutazione prospettica degli effetti a lungo termine di Botox

Devono essere forniti ulteriori dati di sicurezza per valutare in modo prospettico l'effetto a lungo termine di Botox nella terapia dell'iperidrosi ascellare.

Deve essere svolto uno studio sulla sicurezza a lungo termine conformemente allo schema del protocollo rivisto dal CPMP, che fornirà dati (sicurezza – analisi primaria ed efficacia descrittiva) su almeno 100 pazienti esposti a 3 trattamenti con BTX-A (tutti i pazienti devono essere seguiti per almeno 30 mesi).

Il CPMP sarà avvisato dell'inizio del reclutamento di pazienti ed una relazione della situazione sarà presentata al termine del reclutamento. Una relazione finale dello studio sarà presentata 6 mesi dopo il termine dello studio.