

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bocouture 4 unità/0,1 ml polvere per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene 50 unità DL<sub>50</sub> \* di tossina botulinica di tipo A (150 kD), priva di proteine complessanti.

0,1 ml di soluzione contiene 4 unità DL<sub>50</sub> \* di tossina botulinica di tipo A (150 kD), priva di proteine complessanti, quando viene ricostituita in 1,25 ml.

\* Un'unità corrisponde alla dose letale media (DL<sub>50</sub>) quando il prodotto ricostituito è iniettato intraperitonealmente nei topi sotto determinate condizioni.

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

Bocouture è indicato per migliorare temporaneamente l'aspetto di solchi verticali da moderati a marcati causati dai muscoli corrugatori tra le sopracciglia (solchi glabellari) in adulti con meno di 65 anni di età, nei casi in cui questi solchi hanno un importante impatto psicologico per il paziente.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Le dosi unitarie consigliate per Bocouture non sono interscambiabili con quelle per le altre preparazioni di tossina botulinica.**

I risultati di studi clinici comparativi suggeriscono che Bocouture e il prodotto di comparazione contenente un complesso convenzionale di tipo A di tossina botulinica (900 kD) sono di eguale efficacia.

Bocouture può essere somministrato solo da medici con opportune qualifiche e l'esperienza necessaria con questa terapia, e in possesso dell'equipaggiamento necessario.

#### Posologia

Dopo la ricostituzione di Bocouture (50 unità/1,25 ml) il volume di iniezione consigliato di 0,1 ml (4 unità) è iniettato in ognuno dei 5 siti di iniezione: due iniezioni in ogni muscolo corrugatore e un'iniezione nel muscolo procerus, che corrisponde alla dose standard di 20 unità. La dose può essere aumentata dal medico fino a 30 unità se richiesto dai bisogni individuali dei pazienti, con almeno '3 mesi' di intervallo tra i trattamenti.



Solitamente, un miglioramento dei solchi verticali causati dai muscoli corrugatori tra le sopracciglia (solchi glabellari) inizia a manifestarsi dopo 2 o 3 giorni e il massimo effetto è osservato nel trentesimo giorno. L'effetto dura fino a 4 mesi dopo l'iniezione. Gli intervalli tra i trattamenti non dovrebbero essere inferiori a 3 mesi. Se il trattamento fallisce, o l'effetto diminuisce con iniezioni ripetute, si dovrebbe ricorrere a metodi di trattamento alternativi.

#### Popolazioni speciali

Si hanno scarsi dati clinici dalla fase III degli studi di Bocouture nei pazienti con oltre 65 anni di età. Finché non saranno condotti ulteriori studi su questo gruppo di età, Bocouture non è raccomandato per l'uso in pazienti con più di 65 anni.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bocouture per il trattamento dei solchi verticali causati dai muscoli corrugatori tra le sopracciglia in soggetti con meno di 18 anni non è stata studiata. Quindi, l'uso di Bocouture in soggetti con meno di 18 anni non è consigliato.

#### Metodo di somministrazione

Bocouture ricostituito è destinato ad iniezione intramuscolare. Dopo la ricostituzione, Bocouture deve essere usato immediatamente e può essere usato solo per un trattamento per paziente.

Per informazioni sullo smaltimento delle fiale, si veda la Sezione 6.6.

Bocouture ricostituito è iniettato usando un sottile ago sterile (ad esempio ago da 30 gauge).

Prima e durante l'iniezione, si devono usare il pollice e l'indice per esercitare una decisa pressione sotto il bordo dell'orbita per evitare la diffusione della soluzione in questa regione. Durante l'iniezione si deve mantenere l'allineamento superiore e mediale dell'ago. Al fine di ridurre il rischio di blefaroptosi, sono da evitare le iniezioni vicino al muscolo elevatore superiore della palpebra e nella porzione craniale del muscolo orbicolare dell'occhio. Le iniezioni nel muscolo corrugatore devono essere fatte nella porzione mediale del muscolo, e al centro della porzione più carnosa del muscolo almeno 1 cm sopra il bordo osseo dell'orbita.

#### Informazioni generali

Se il trattamento non dà effetto entro un mese dopo la prima iniezione, si devono prendere le seguenti misure:

- analisi delle ragioni per la mancata risposta, ad es. se è stato iniettato nei muscoli sbagliati, metodo di iniezione, dosaggio insufficiente, formazione di anticorpi che neutralizzano le neurotossine;
- riconsiderare se la neurotossina botulinica di tipo A è la terapia adeguata;
- nel caso non si siano verificate reazioni avverse durante il trattamento iniziale, può essere eseguito un trattamento aggiuntivo nelle seguenti condizioni: 1) aggiustamento di dose rispetto al fallimento della terapia più recente, 2) conformità all'intervallo minimo di 3 mesi tra il trattamento iniziale e la ripetizione del trattamento.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo neurotossina botulinica di tipo A o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Disturbi generalizzati dell'attività muscolare (ad es. miastenia grave, sindrome di Lambert-Eaton).

Presenza di infezioni o infiammazioni nel sito di iniezione proposto.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Bocouture può essere applicato per il suo scopo designato solo per il trattamento di un paziente per una sessione. Deve essere impiegata particolare attenzione nella preparazione e nella somministrazione del prodotto, e nell'inattivazione e nello smaltimento della soluzione non utilizzata (vedere paragrafo 6.6).

Deve essere fatta attenzione nell'assicurarsi che Bocouture non sia iniettato in un vaso sanguigno.

Sono stati riferiti casi molto rari di effetti indesiderati che possono essere collegati alla diffusione della tossina in siti lontani dal sito di iniezione (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trattati a dosi terapeutiche possono sviluppare esagerata debolezza muscolare. L'iniezione di Bocouture non è raccomandata in pazienti con anamnesi di disfagia e aspirazione.

I pazienti o chi si prende cura di loro devono essere avvertiti di cercare immediata assistenza medica in caso di disturbi nella deglutizione, di parola o di respirazione.

Raramente, dopo l'iniezione di neurotossina botulinica di tipo A può verificarsi una reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.8). Devono essere disponibili adrenalina e altri supporti medici per il trattamento dell'anafilassi.

Prima della somministrazione di Bocouture, il medico deve familiarizzarsi con l'anatomia del paziente e con qualsiasi alterazione dell'anatomia dovuta a precedenti procedure chirurgiche.

L'esperienza con l'applicazione a lungo termine di Bocouture per questa indicazione è limitata.

Bocouture deve essere usato con cautela:

- se si verificano disturbi di sanguinamento di qualsiasi tipo in pazienti che assumono una terapia anticoagulante o che stanno prendendo altre sostanze in dosi anticoagulanti;
- in pazienti che soffrono di sclerosi laterale amiotrofica o di altre disturbi che causano una disfunzione neuromuscolare periferica;
- in muscoli designati che mostrano pronunciata debolezza o atrofia.

Dosi troppo frequenti o troppo elevate possono aumentare il rischio di formazione di anticorpi, che possono causare il fallimento del trattamento anche se il prodotto viene utilizzato per il trattamento di altre indicazioni (vedere paragrafo 4.2). Bocouture contiene albumina, un derivato del sangue umano. Le misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati con sangue o plasma umano includono l'attenta selezione dei donatori, analisi di laboratorio sulle donazioni individuali e controlli del plasma per marker specifici di infezione e attuazione di tutte le fasi efficaci di produzione per l'inattivazione/rimozione dei virus. Ciò nonostante, quando i prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano vengono somministrati, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmettere agenti infettivi.

Ciò vale anche per virus sconosciuti o emergenti e altri agenti patogeni.

Non sono stati riferiti casi di trasmissione virale con albumina prodotta secondo le specifiche della Farmacopea Europea utilizzando procedure stabilite.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione.

Teoricamente, l'effetto della neurotossina botulinica può essere potenziato da antibiotici aminoglicosidici o altri medicinali che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare ad es. rilassanti muscolari del tipo della tubocurarina.

Pertanto l'uso concomitante di Bocouture con aminoglicosidi o spectinomycin richiede particolare cautela. I rilassanti muscolari periferici devono essere usati con cautela, se necessario riducendo la dose iniziale o utilizzando una sostanza ad azione intermedia come vecuronio o atracurio piuttosto che sostanze con effetto di maggior durata.

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

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

Non ci sono dati adeguati sull'uso della neurotossina botulinica di tipo A nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio per l'uomo.

Pertanto, Bocouture non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia evidentemente necessario. Non è noto se la neurotossina botulinica di tipo A venga escreta nel latte materno. Pertanto, l'uso di Bocouture durante l'allattamento non può essere raccomandato.

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

Bocouture altera in modo trascurabile o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Vi è un potenziale rischio di debolezza muscolare localizzata o disturbi visivi legati all'uso di questo medicinale che possono temporaneamente compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Gli individui che guidano veicoli o usano macchinari devono essere informati dei possibili rischi di astenia, debolezza muscolare, capogiri e disturbi della visione, che possono essere causati da questo medicinale e che potrebbero rendere pericoloso guidare o operare su macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Solitamente si osservano effetti indesiderati entro la prima settimana dopo il trattamento e sono di natura temporanea. Gli effetti indesiderati possono essere collegati al principio attivo, alla procedura di iniezione o entrambi.

La debolezza localizzata del muscolo è un effetto farmacologico atteso della tossina botulinica. All'effetto farmacologico di Bocouture è associata blefaroptosi, che può essere causata dalla tecnica di iniezione.

Possono verificarsi dolore localizzato, debolezza, prurito, gonfiore e/o ematoma in congiunzione con l'iniezione. Possono verificarsi reazioni vasovagali temporanee associate ad ansia pre-iniezione, come sincope, problemi circolatori, nausea o tinnito.

#### Frequenza dell'insorgenza

Sulla base dell'esperienza clinica, vengono di seguito fornite informazioni circa la frequenza degli effetti indesiderati. Le categorie di frequenze sono 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 ( $< 1/10.000$ ).

La tabella che segue elenca le reazioni avverse segnalate con Bocouture. Inoltre, vengono presentate le reazioni avverse segnalate con il prodotto di comparazione contenente il complesso convenzionale di tipo A di tossina botulinica usato in alcuni studi clinici su Bocouture. Queste reazioni avverse sono indicate con un asterisco. È possibile che queste reazioni avverse possano verificarsi anche con Bocouture:

#### Infezioni e infestazioni

Non comune: bronchite, rinofaringite, influenza, infezione\*

#### Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, insonnia

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Non comune: paresi facciali (ptosi frontale), sincope vasovagale, parestesia\*, capogiri\*

#### Patologie dell'occhio

Non comune: edema delle palpebre, ptosi palpebrale, visione offuscata, blefarite\*, dolore oculare

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito

#### Patologie gastroentericali

Non comune: nausea, secchezza delle fauci\*

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: prurito, noduli sulla pelle, fotosensibilità\*, pelle secca\*



## Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: disturbi della funzione muscolare (sollevamento della palpebra), sensazione di pesantezza

Non comune: contrazione muscolare, crampi muscolari

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: reazioni nel sito di iniezione (lividi, prurito), debolezza, sintomi simil-influenzali, affaticamento (stanchezza)

### Effetti generali

In casi rari, sono state segnalate reazioni allergiche localizzate come gonfiore, edema, eritema, prurito o rash, dopo il trattamento di solchi verticali tra le sopracciglia (solchi glabellari) e altre indicazioni.

Quando si trattano altre indicazioni con tossine botuliniche, molto raramente sono stati riferiti effetti indesiderati correlati alla diffusione della tossina lontano dal sito di somministrazione (eccessiva debolezza muscolare, disfagia, polmonite da aspirazione con esito fatale in alcuni casi) (vedere paragrafo 4.4). Con l'uso di Bocouture non possono essere completamente eliminati effetti indesiderati come questi.

### 4.9 Sovradosaggio

#### Sintomi di sovradosaggio:

Dosi aumentate della neurotossina botulinica di tipo A possono causare pronunciata paralisi neuromuscolare lontano dal sito di iniezione. I sintomi del sovradosaggio non sono immediatamente apparenti dopo l'iniezione e possono includere debolezza generale, ptosi, diplopia, difficoltà di parola, paralisi dei muscoli della respirazione e difficoltà ad inghiottire che provocano polmonite da aspirazione.

#### Misure in caso di sovradosaggio:

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato dal punto di vista medico per parecchi giorni. Se compaiono segni di intossicazione, è necessario il ricovero in ospedale con misure generali di supporto. Se si verifica la paralisi dei muscoli della respirazione, diventeranno necessari l'intubazione e la ventilazione assistita fino ad un miglioramento.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri rilassanti muscolari, ad azione periferica.

Codice ATC: M03AX01

La neurotossina botulinica di tipo A blocca la trasmissione colinergica alla giunzione neuromuscolare inibendo il rilascio di acetilcolina. I terminali nervosi della giunzione neuromuscolare non rispondono più agli impulsi nervosi e viene impedita la secrezione del neurotrasmettitore nelle placche motorie (denervazione chimica). La trasmissione dell'impulso viene ripristinata attraverso la formazione di nuovi terminali nervosi e attraverso la riconnessione alle placche motorie.

Il meccanismo d'azione attraverso il quale la neurotossina botulinica A esercita i suoi effetti sui terminali nervosi colinergici può essere descritta con un processo sequenziale in quattro fasi che include le seguenti fasi:

- legame: la catena pesante della neurotossina botulinica di tipo A si lega con selettività e affinità eccezionalmente elevata solo ai recettori trovati nei terminali colinergici.

- Internalizzazioni: costrizione della membrana del terminale nervoso e assorbimento della tossina nel terminale nervoso (endocitosi).

- Traslocazione: il segmento amino-terminale della catena pesante della neurotossina forma un poro nella membrana vescicolare, il legame disolfidico è spaccato e la catena leggera della neurotossina passa attraverso il poro nel citosolo.
- Effetto: dopo che la catena leggera è rilasciata, spacca in maniera molto specifica una proteina target (SNAP 25) che è essenziale per il rilascio di acetilcolina.

Il completo recupero della funzione delle placche/trasmisione dell'impulso dopo l'iniezione avviene normalmente entro 3-4 mesi poiché crescono i terminali nervosi e si riconnettono alla placca.

### Risultati degli studi clinici

Un totale di 447 soggetti con solchi glabellari da moderati a marcati alla contrazione massima ha preso parte a studi pertinenti l'efficacia di Bocouture nell'indicazione per i solchi glabellari. Di questi, 169 soggetti ( $\geq 18$  anni) sono stati trattati con Bocouture nel periodo principale dello studio pilota di fase III controllato con placebo in doppio cieco e 236 sono stati trattati in estensione open-label (OLEX) dello stesso studio. Lo studio ha dimostrato un'efficacia statisticamente significativa e clinicamente rilevante di 20 U Bocouture rispetto al placebo. Questo risultato è stato validato da un numero maggiore di responder al giorno 30 secondo la scala Facial Wrinkle alla contrazione massima nella valutazione sia del ricercatore che

del paziente mostrando una percentuale significativamente più elevata di responder tra i pazienti che ricevono 20 U Bocouture rispetto al placebo.

L'analisi dei sottogruppi ha mostrato che l'efficacia nei pazienti al di sopra dei 50 anni è inferiore rispetto ai pazienti più giovani. Di questi, 113 soggetti erano al di sotto dei 50 anni e 56 soggetti erano al di sopra dei 50 anni di età. Negli uomini l'efficacia è minore rispetto alle donne. Di questi, 33 soggetti erano uomini e 136 soggetti erano donne.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Caratteristiche generali del principio attivo

Non possono essere condotti studi di cinetica classica e di distribuzione con la neurotossina botulinica di tipo A poiché la sostanza attiva viene applicata in quantità minime (picogrammi per iniezione) e si lega rapidamente e irreversibilmente ai terminali nervosi colinergici.

La tossina botulinica naturale è un complesso ad elevato peso molecolare che, oltre alla neurotossina (150 kD), contiene altre proteine non tossiche, come emoalettinine e non-emoalettinine. Al contrario delle preparazioni convenzionali che contengono il complesso della tossina botulinica di tipo A, Bocouture contiene la neurotossina pura (150 kD) poiché è priva di proteine complessanti.

Come molte altre proteine, è stato dimostrato che la neurotossina botulinica di tipo A subisce trasporto assonale retrogrado dopo iniezione intramuscolare. Tuttavia, non è stato individuato il passaggio transsinaptico retrogrado della neurotossina botulinica di tipo A attiva nel sistema nervoso centrale. La neurotossina botulinica di tipo A che si lega al recettore viene captata per endocitosi nel terminale nervoso prima di raggiungere il suo bersaglio (SNAP 25) e viene poi degradata a livello intracellulare. Le molecole di neurotossina botulinica di tipo A che circolano liberamente, che non si sono legate ai recettori del terminale nervoso colinergico presinaptico, sono fagocitate o pinocitate e degradate come qualunque altra proteina che circola liberamente.

#### Distribuzione sostanza del principio attivo nei pazienti

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica nell'uomo con Bocouture per le ragioni summenzionate in maniera dettagliata.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di safety pharmacology cardiovascolare.

I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute sulla tossicità sistemica di Bocouture negli animali sono stati principalmente correlati alle sue proprietà farmacodinamiche, ad es. segni di atonia muscolare locale, quali ridotta motilità e riduzione del tono muscolare.

Non è stata osservata alcuna evidenza di intollerabilità locale.

Studi sulla tossicità riproduttiva con Bocouture eseguiti sui conigli non hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile né effetti diretti sullo sviluppo dell'embrione. Tuttavia, la somministrazione di Bocouture a livelli di dose tossici per la madre a intervalli settimanali o bisettimanali ha aumentato il numero di aborti negli studi prenatali sui conigli. Non può essere necessariamente presunta l'esposizione sistemica continua delle madri durante la fase di sensibilità (non nota) dell'organogenesi come pre-requisito per l'induzione degli effetti teratogeni.

Con Bocouture non sono stati eseguiti studi di genotossicità, potenziale cancerogeno o sviluppo pre- e post-natale.

## 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

#### Fiala prima dell'apertura:

3 anni

#### Soluzione ricostituita:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C-8°C. Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Fiala prima dell'apertura: Non conservare al di sopra di 25°C. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito diluito, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala (vetro tipo 1) con tappo in gomma (gomma bromobutilica) e sigillo anti-manomissione (alluminio) in confezioni da 1, 2, 3 o 6 fiale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

50 unità di Bocouture vengono ricostituite prima dell'uso in 1,25 ml di soluzione di sodio cloruro non conservato 9 mg/ml (0,9%) per iniezione. Questa corrisponde ad una concentrazione di 40 unità/ml. La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in accordo con le linee guida per la buona pratica clinica, con particolare riguardo alla asepsi.

È buona pratica ricostituire il contenuto delle fiale e preparare la siringa su salviettine di carta a righe di plastica per trattenere qualunque perdita. Una adeguata quantità di soluzione di sodio cloruro deve essere aspirata in una siringa. La soluzione di sodio cloruro deve poi essere iniettata delicatamente nella fiala. La fiala deve essere gettata se il vuoto non tira il solvente nella fiala. Bocouture ricostituito è una soluzione chiara, incolore, libera da materia particolata.

Bocouture non deve essere usato se la soluzione ricostituita (preparata come sopra) presenta un aspetto torbido o contiene materia a fiocchi o in particelle.

Qualunque soluzione iniettabile che è stata conservata per più di 24 ore nonché la soluzione iniettabile non utilizzata deve essere gettata via.

#### PROCEDURA DA SEGUIRE PER UNO SMALTIMENTO SICURO DI FIALE, SIRINGHE E MATERIALI UTILIZZATI

Per uno smaltimento sicuro, il Bocouture non ricostituito deve essere ricostituito nelle fiale con una piccola quantità di acqua e poi trattato in autoclave. Le fiale vuote, le fiale che contengono soluzione residua, le siringhe o le perdite devono essere trattate in autoclave. In alternativa la restante Bocouture può essere inattivata con soluzione di sodio idrossido (0,1 N NaOH) o con soluzione di sodio ipoclorito (0,5% o 1% NaOCl). Dopo l'inattivazione le fiale, le siringhe e i materiali utilizzati non devono essere svuotati e devono essere gettati in appositi contenitori e smaltiti secondo la normativa locale.

#### RACCOMANDAZIONI IN CASO DI INCIDENTI DURANTE LA MANIPOLAZIONE DI TOSSINE BOTULINICHE

Qualunque perdita di prodotto deve essere raccolta: usando materiale assorbente impregnato con una soluzione di sodio idrossido o sodio ipoclorito (candeggina) nel caso della polvere, o con materiale assorbente asciutto in caso di prodotto ricostituito.

Le superfici contaminate devono essere pulite usando materiale assorbente impregnato con una soluzione di sodio idrossido o sodio ipoclorito (candeggina), e poi asciugate. Se una fiala è rotta, procedere come sopra raccogliendo con cura i pezzi di vetro rotto e raccogliendo il prodotto, evitando tagli sulla pelle.

Se il prodotto entra in contatto con la pelle, lavare l'area colpita con una soluzione di sodio idrossido o sodio ipoclorito (candeggina) e risciacquare abbondantemente con acqua. Se il prodotto entra in contatto con gli occhi, sciacquare accuratamente con acqua abbondante o con una soluzione oftalmica per lavaggio oculare.

Se il prodotto entra in contatto con una ferita, un taglio o abrasioni, lavare accuratamente con acqua abbondante e prendere le necessarie misure mediche secondo la quantità iniettata.

Queste istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento devono essere seguite rigorosamente.

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

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

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

AIC n. 040016014 - "4 Unità"/0,1 ml Polvere per Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino in vetro da 50 Unità"  
AIC n. 040016026 - "4 Unità"/0,1 ml Polvere per Soluzione Iniettabile" 2 Flaconcini in vetro da 50 Unità"  
AIC n. 040016038 - "4 Unità"/0,1 ml Polvere per Soluzione Iniettabile" 3 Flaconcini in vetro da 50 Unità"  
AIC n. 040016040 - "4 Unità"/0,1 ml Polvere per Soluzione Iniettabile" 6 Flaconcini in vetro da 50 Unità"

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

13 Gennaio 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

