

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Azzalure 125 Speywood enot prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Botulinski toksin tipa A * Količina, ki ustreza 125 Speywood enotam (e.)** za eno vialo.

**Clostridium botulinum* toksin A hemaglutininski kompleks

**Speywood enote zdravila Azzalure so specifične za to zdravilo in niso medsebojno zamenljive z drugimi zdravili, ki vsebujejo botulinski toksin.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
Prašek je bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Azzalure je indicirano za začasno izboljšanje videza zmernih do hudih

- glabelarnih gub (navpične gube med obrvmi), ki so vidne ob največji namrščenosti obraza, in/ali
 - lateralnih kantarnih gub (gube v obliki vranjih nožic), vidnih pri največjem nasmehu
- pri odraslih bolnikih, mlajših od 65 let, ko ima globina gub pomemben psihološki vpliv na bolnika.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje:

Enote botulinskega toksina se razlikujejo glede na zdravila. Speywood enote zdravila Azzalure so specifične za to zdravilo in niso medsebojno zamenljive z drugimi zdravili, ki vsebujejo botulinski toksin.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Azzalure pri posameznikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Uporaba zdravila Azzalure ni priporočljiva pri osebah, mlajših od 18 let.

Način uporabe:

Zdravilo Azzalure smejo predpisovati le zdravniki, ki so ustrezno usposobljeni in imajo potrebne izkušnje z uporabo tega zdravila ter vso potrebno opremo.

Ko je zdravilo Azzalure rekonstituirano, je namenjeno za enkratno zdravljenje posameznega bolnika.

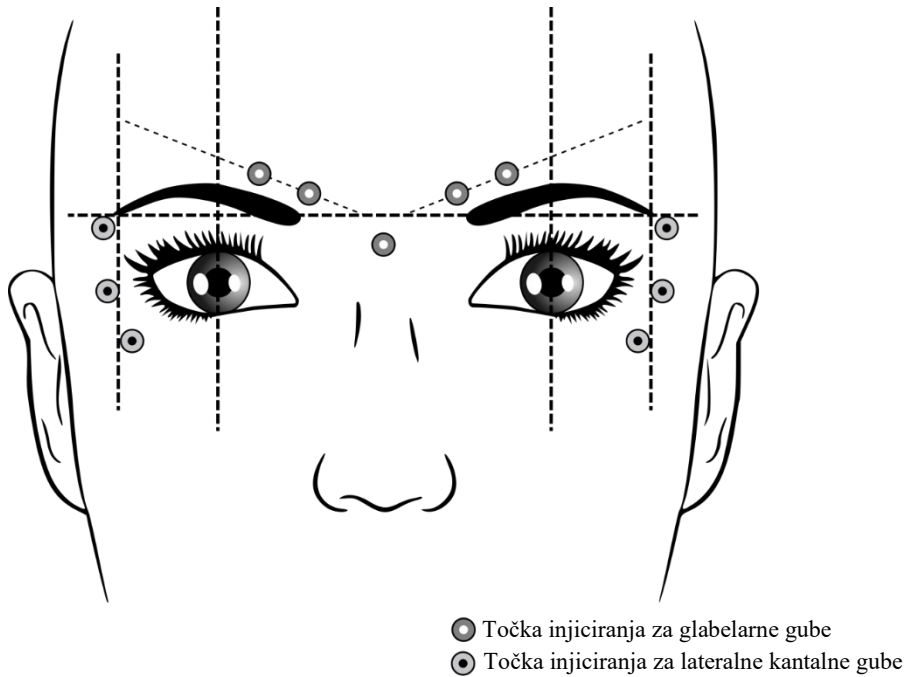
Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Pred dajanjem zdravila odstranite ličila in kožo razkužite z lokalnim antiseptikom.

Za intramuskularne injekcije je treba uporabljati sterilno iglo primerne velikosti.

Odmerjanje in intervali med zdravljenjem so odvisni od ocene odziva vsakega posameznega bolnika. Časovni interval zdravljenja z zdravilom Azzalure ne sme biti pogostejši kot enkrat na tri mesece.

Priporočene točke injiciranja za glabelarne gube in lateralne kantalne gube so opisane spodaj:



Glabeledarne gube

Priporočeni odmerek zdravila Azzalure je 50 Speywood enot, ki jih je treba razdeliti na 5 mest injiciranja. Na vsako od 5 mest je treba aplicirati 10 Speywood enot intramuskularno, pod pravim kotom glede na kožo: 2 injiciji v vsako mišico *corrugator supercilii* in 1 injicija v mišico *procerus*, blizu nazofrontalnega kota, kot je prikazano zgoraj.

Anatomske mejnike je lažje prepoznati, če jih opazujemo in otipamo ob največji namrščenosti. Pred injiciranjem postavite palec ali kazalec trdno pod arkado, da preprečite ekstravazacijo pod arkado. Med injiciranjem mora biti igla usmerjena navzgor in medialno. Da bi zmanjšali tveganje za ptozo, se izogibajte injicijam v bližini mišice *levator palpebrae superioris*, zlasti pri bolnikih z večjimi kompleksi depresorja obrvi (*depressor supercilii*). Injekcije je treba vbrizgati v osrednji del mišice *corrugator supercilii*, najmanj 1 cm nad arkado.

V kliničnih študijah je bil dokazan optimalen učinek na glabeledarne gube do 4 mesece po injiciranju. Nekateri bolniki so bili odzivni še po 5 mesecih (glejte poglavje 5.1).

Lateralne kantalne gube

Priporočeni odmerek za vsako stran je 30 Speywood enot zdravila Azzalure, ki jih je treba razdeliti na 3 mesta injiciranja; v vsako točko injiciranja je treba dati intramuskularno 10 Speywood enot. Injiciranje mora biti lateralno (pod kotom 20-30°) glede na kožo in zelo površinsko. Vse točke injiciranja morajo biti na zunanjem delu mišice *orbicularis oculi* in dovolj daleč od arkade (približno 1-2 cm), kot je prikazano zgoraj.

Anatomske mejnike je lažje prepoznati, če jih opazujemo in otipamo pri največjem nasmehu. Paziti je treba, da se izognete injiciranju v mišice *zygomaticus major/minor*, da se izognete lateralnemu padcu ust in asimetričnemu nasmehu.

Splošne informacije

V primeru neuspešnega zdravljenja ali zmanjšanja učinka po ponovnih injicijah je treba uporabiti alternativne metode zdravljenja. V primeru neuspešnega zdravljenja po prvem zdravljenju se lahko upoštevajo naslednji pristopi:

- analiza vzrokov za neuspešno zdravljenje, npr. injicirano v napačne mišice, neustrezna tehnika injiciranja in tvorba protiteles, ki nevtralizirajo toksine;
- ponovna ocena ustreznosti zdravljenja z botulinskim toksinom A.

Učinkovitost in varnost ponovnih injekcij zdravila Azzalure sta bili ovrednoteni do 24 mesecev in do 8 ponovljenih ciklov zdravljenja pri glabelarnih gubah ter do 12 mesecev in do 5 ponovljenih ciklov zdravljenja pri lateralnih kantalnih gubah.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- prisotnost okužbe na predvidenih mestih injiciranja;
- prisotnost miastenije gravis, Eaton-Lambertovega sindroma ali amiotrofične lateralne skleroze.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Paziti je treba, da se zdravilo Azzalure ne injicira v krvno žilo.

Predhodne nevrromuskulatorne motnje

Zdravilo Azzalure je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem ali kliničnimi znaki izrazite okvare živčno-mišičnega prenosa. Takšni bolniki imajo lahko povečano občutljivost na zdravila, kot je Azzalure, kar lahko povzroči prekomerno mišično oslabeledost.

Uporaba zdravila Azzalure ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo disfagije in aspiracije.

Lokalno in oddaljeno širjenje učinka toksina

Zelo redko so pri uporabi botulinskega toksina poročali o neželenih učinkih, ki so verjetno povezani s širjenjem učinka toksina dalje od mesta aplikacije. Pri bolnikih, zdravljenih s terapevtskimi odmerki, se lahko pojavi pretirana mišična oslabeledost. Težave pri požiranju in dihanju so resne in lahko vodijo do smrti.

Bolnikom ali negovalcem je treba svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo težave pri požiranju, govoru ali dihanju.

Priporočenega odmerka in pogostnosti dajanja zdravila Azzalure ne smete preseči.

Pred dajanjem zdravila Azzalure je treba nujno preučiti bolnikovo obrazno anatomijo. Upoštevati je treba asimetrijo obraza, ptozo, prekomerno dermatohalazo, brazgotine in morebitne spremembe te anatomije, ki so posledica predhodnih kirurških posegov.

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Azzalure v prisotnosti vnetja na predlaganem(-ih) mestu(-ih) injiciranja ali kadar ciljna mišica kaže pretirano oslabeledost ali atrofijo.

Kot pri vseh intramuskularnih injekcijah tudi zdravljenje z zdravilom Azzalure ni priporočljivo pri bolnikih s podaljšanim časom krvavitve.

Pri uporabi zdravila Azzalure pri zdravljenju glabelarnih gub in lateralnih kantalnih gub so poročali o suhem očesu (glejte poglavje 4.8). Pri uporabi botulinskih toksinov, vključno z zdravilom Azzalure, se lahko pojavijo zmanjšano nastajanje solz, zmanjšana pogostost mežikanja in motnje roženice.

Tvorba protiteles

Injekcije v pogostejših intervalih ali večjih odmerkih lahko povečajo tveganje za tvorbo protiteles proti botulinskemu toksinu. Klinično lahko tvorba nevtralizirajočih protiteles zmanjša učinkovitost nadaljnjega zdravljenja.

Enote botulinskega toksina niso zamenljive iz enega zdravila v drugega. Priporočeni odmerki v Speywood enotah se razlikujejo od drugih zdravil botulinskega toksina.

Obvezno je, da se zdravilo Azzalure uporablja samo za enkratno zdravljenje posameznega bolnika. Presežek neporabljenega zdravila je treba zavreči, kot je podrobno opisano v poglavju 6.6. Pri pripravi in dajanju zdravila ter pri inaktivaciji in odstranjevanju preostale neuporabljene raztopine je treba upoštevati posebne varnostne ukrepe (glejte poglavje 6.6).

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno zdravljenje z zdravilom Azzalure in aminoglikozidi ali drugimi učinkovinami, ki motijo živčno-mišični prenos (npr. kurareju podobne učinkovine), je treba uporabljati previdno, ker se lahko učinek botulinskega toksina tipa A okrepi.

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. O drugih klinično pomembnih interakcijah niso poročali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Azzalure se ne sme uporabljati med nosečnostjo. O uporabi botulinskega toksina tipa A pri nosečnicah ni ustreznih podatkov. Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano.

Dojenje

Ni podatkov o tem, ali se zdravilo Azzalure izloča v materino mleko. Uporaba zdravila Azzalure med dojenjem ni priporočljiva.

Plodnost

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila Azzalure na plodnost ni. Študije na živalih ne dokazujejo neposrednega vpliva zdravila Azzalure na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Azzalure ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Obstaja možno tveganje za lokalizirano mišično oslabelost, motnje vida ali astenijo v povezavi z uporabo tega zdravila, kar lahko začasno zmanjša sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V različnih kliničnih preskušanjih je bilo zdravilu Azzalure izpostavljenih približno 3800 bolnikov.

Na podlagi s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj je bila opažena stopnja neželenih učinkov po prvi injekciji zdravila Azzalure 22,3 % pri zdravljenju glabelarnih gub (16,6 % pri placebo) in 6,2 % pri zdravljenju lateralnih kantálnih gub (2,9 % pri placebo). Večina teh dogodkov je bila blage do zmerne resnosti in reverzibilnih.

Najpogostejše neželene reakcije so bile glavobol in reakcije na mestu injiciranja za glabelarne gube, za lateralne kantálne gube pa glavobol, reakcije na mestu injiciranja in edem vek. Na splošno so se reakcije, povezane z zdravljenjem/tehniko injiciranja, pojavile v prvem tednu po injiciranju in so bile prehodne. Pojavnost reakcij, povezanih z zdravljenjem/tehniko injiciranja, se je med ponavljajočimi se cikli zmanjšala. Neželeni učinki so lahko povezani z zdravilno učinkovino, postopkom injiciranja ali kombinacijo obojega.

Varnostni profil zdravila Azzalure za sočasno zdravljenje glabelarnih in stranskih kantálnih gub je bil ovrednoten v odprtem delu študije faze III; narava in pogostnost neželenih učinkov sta bili primerljivi s tistimi, ki so jih opazili pri zdravljenju bolnikov za posamezne indikacije.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$); neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Za glabelarne gube:

Bolezni živčevja	<u>Zelo pogosti</u> glavobol <u>Pogosti</u> začasna pareza obraza (zaradi začasne pareze obraznih mišic proksimalno od mest injiciranja, opisuje predvsem parezo obrvi) <u>Občasni</u> omotica
Očesne bolezni	<u>Pogosti</u> astenopija, ptoza veke, edem veke, povečano solzenje, suho oko, trzanje mišic (trzanje mišic okoli oči) <u>Občasni</u> poslabšanje vida, zamegljen vid, diplopija <u>Redki</u> motnje gibanja oči
Bolezni kože in podkožja	<u>Občasni</u> pruritus, izpuščaj <u>Redki</u> urtikarija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Zelo pogosti</u> reakcije na mestu injiciranja (npr. eritem, edem, draženje, izpuščaj, pruritus, parestezija, bolečina, nelagodje, zbadanje in hematoma)
Bolezni imunskega sistema	<u>Občasni</u> preobčutljivost

Za lateralne kantalne gube:

Razred organskih sistemov	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	<u>Pogosti</u> glavobol začasna pareza obraza (začasna pareza obraznih mišic proksimalno od mesta injiciranja)
Očesne bolezni	<u>Pogosti</u> edem veke ptoza veke <u>Občasni</u> suho oko
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Pogosti</u> reakcije na mestu injiciranja (npr. hematoma, pruritus in edem)

Pri uporabi botulinskega toksina so zelo redko poročali o neželenih učinkih, ki so posledica porazdelitve učinkov toksina na mesta, ki so oddaljena od mesta injiciranja (prekomerna mišična oslabeledost, disfagija, aspiracijska pljučnica s smrtnim izidom v nekaterih primerih) (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje v obdobju trženja zdravila

Razred organskih sistemov	Neželeni učinek zdravila	Pogostost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija, utrujenost, gripi podobno obolenje	Neznana
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost	Neznana

Bolezni živčevja	Hipoestezija	Neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mišična atrofija	Neznana

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pričakovati je, da bodo preveliki odmerki botulinskega toksina povzročili živčno-mišično oslabelost z različnimi simptomi. Če preveliki odmerki povzročijo paralizo dihalnih mišic, je lahko potrebna dihalna podpora. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdravniško spremljati glede simptomov prekomerne mišične oslabelosti ali paralize mišic. Po potrebi je treba uvesti simptomatsko zdravljenje. Simptomi prevelikega odmerjanja se morda ne bodo pojavili takoj po injiciranju.

Pri bolnikih s simptomi zastrupitve z botulinskim toksinom A (npr. kombinacijo mišične oslabelosti, ptoze, diplopije, motenj požiranja in govora, ali pareze dihalnih mišic) je treba razmisliti o sprejemu v bolnišnico.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi periferno delujoči mišični relaksanti

Oznaka ATC: M03AX01

Primarni farmakodinamični učinek toksina *Clostridium botulinum* tipa A je posledica kemične denervacije zdravljenе mišice, kar ima za posledico merljivo zmanjšanje sestavljenega mišičnega akcijskega potenciala. To povzroči lokalno zmanjšanje ali paralizo mišične aktivnosti.

Botulinski toksin tipa A je mišični relaksant, ki začasno oslabi mišično aktivnost. Po injiciranju botulinski toksin tipa A deluje tako, da blokira transport nevrotoksinatorja acetilholina preko živčno-mišičnega spoja, ki je med živčnim končičem in mišičnim vlaknom. Način delovanja botulinskega toksina tipa A vključuje štiri glavne stopnje; vse morajo pravilno delovati, da nastopi učinek. Posledica delovanja je ustavitev krčenja ciljnih mišic. Učinek traja dlje časa, dokler si spoj ne opomore in se mišična aktivnost povrne.

Klinični podatki

Med kliničnim razvojem zdravila Azzalure je bilo več kot 4500 bolnikov vključenih v različna klinična preskušanja in približno 3800 bolnikov je bilo izpostavljenih zdravilu Azzalure.

Glabeledarne gube

V kliničnih študijah je bilo 2032 bolnikov z zmernimi do hudimi glabeledarnimi gubami zdravljenih s priporočenim odmerkom 50 Speywood enot. Od tega jih je bilo 305 zdravljenih s 50 Speywood enot v dveh ključnih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III, in 1200 zdravljenih s 50

Speywood enot v dolgotrajni odprti študiji s ponovljenimi odmerki faze III. Preostali bolniki so bili zdravljeni v podpornih študijah in študijah določanja odmerkov.

Mediani čas do začetka odziva je bil 2 do 3 dni po zdravljenju, največji učinek pa je bil opažen trideseti dan. V obeh ključnih s placebom nadzorovanih študijah faze III so injekcije zdravila Azzalure pomembno zmanjšale izrazitost glabelarnih gub za do 4 mesece. Učinek je bil še vedno izrazit po 5 mesecih v eni od dveh ključnih študij.

Trideset dni po injiciranju je ocena preiskovalcev pokazala, da se je 90 % (273/305) bolnikov odzvalo na zdravljenje (niso kazali nobenih ali le blage glabelarne gube ob največji namrščenosti) v primerjavi s 3 % (4/153) bolnikov, ki so prejeli placebo. Pet mesecev po injiciranju se je 17 % (32/190) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Azzalure, še vedno odzivalo na zdravljenje v primerjavi z 1 % (1/92) bolnikov, ki so prejeli placebo v zadevni študiji. Lastna ocena bolnikov ob največji namrščenosti obraza po tridesetih dneh je dala stopnjo odziva 82 % (251/305) za tiste, ki so prejeli zdravilo Azzalure, in 6 % (9/153) za tiste, ki so prejeli placebo. Delež bolnikov, pri katerih je bilo izboljšanje za dve stopnji po oceni raziskovalca ob največji namrščenosti obraza, je bil 77 % (79/103) v eni ključni študiji faze III, kjer je bilo to ocenjeno.

Podskupina 177 bolnikov je imela pred zdravljenjem pri sproščenem obrazu zmerne ali hude glabelarne gube. Ocena raziskovalcev te populacije je trideset dni po zdravljenju pokazala, da je 71 % (125/177) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Azzalure, veljalo za odzivne v primerjavi z 10 % (8/78) bolnikov, ki so prejeli placebo.

Dolgotrajna odprta študija s ponavljajočimi se odmerki je pokazala, da se je med cikli ponavljajočih se odmerkov ohranil mediani čas do nastopa odziva, ki znaša 3 dni. Stopnja odziva ob največji namrščenosti obraza, kot jo je določil raziskovalec 30. dan, se je ohranila v ponavljajočih se ciklih (med 80 % in 91 % v 5 ciklih). Delež bolnikov, ki so se odzvali v mirovanju v ciklih ponavljajočih se odmerkov, je bil prav tako skladen s študijami z enim odmerkom, pri čemer so raziskovalci trideset dni po zdravljenju ocenili 56 % do 74 % bolnikov, zdravljenih z Azzalure.

Lateralne kantalne gube

V kliničnih študijah je bilo v dvojno slepih študijah 308 bolnikov z zmernimi do hudimi lateralnimi kantalnimi gubami pri največjem nasmehu zdravljenih s priporočenim odmerkom 30 Speywood enot na vsako stran. Od tega jih je bilo 252 zdravljenih v dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III, 56 bolnikov pa v dvojno slepi študiji določanja odmerkov faze II.

V študiji faze III so injekcije zdravila Azzalure v primerjavi s placebom pomembno zmanjšale izrazitost lateralnih kantálnih gub ($p \leq 0,001$) po 4, 8 in 12 tednih (po oceni preiskovalcev pri največjem nasmehu). Pri oceni zadovoljstva preiskovancev z videzom njihovih lateralnih kantálnih gub je obstajala statistično pomembna razlika med zdravilom Azzalure in placebom ($p \leq 0,010$) v korist zdravila Azzalure po 4, 8, 12 in 16 tednih.

Primarna končna točka učinkovitosti je bila 4 tedne po injiciranju: ocena raziskovalcev je pokazala, da se je 47,2 % (119/252) bolnikov odzvalo na zdravljenje (nobene ali le blage lateralne kantalne gube pri največjem nasmehu) v primerjavi s 7,2 % (6/83) bolnikov, ki so prejeli placebo.

V *post-hoc* analizi, ob isti časovni točki, 4 tedne po injiciranju je 75 % (189/252) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Azzalure, imelo vsaj 1 stopnjo izboljšanja pri največjem nasmehu v primerjavi s samo 19 % (16/83) bolnikov, zdravljenih s placebom.

Skupno 315 preiskovancev je sodelovalo v odprtem delu podaljšane faze študije faze III, v katerem so jih lahko sočasno obravnavali tako za lateralne kantalne kot za glabelarne linije.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Azzalure v dvojno slepih in odprtih fazah faze III, so prejeli mediano 3 zdravljenja za lateralne kantalne gube. Mediani interval med injicijami za lateralne kantalne linije, ki je bil v veliki meri določen z zasnovo protokola, je znašal od 85 do 108 dni. Rezultati so pokazali, da se učinkovitost ohranja ob ponavljajočih se zdravljenjih v obdobju enega leta.

Stopnje zadovoljstva pacientov v 4., 16. in 52. tednu po prvem zdravljenju z zdravilom Azzalure kažejo, da je bilo 165/252 preiskovancev (65,5 %) zelo zadovoljnih ali zadovoljnih z videzom svojih lateralnih kantalnih gub.

V 16. tednu, 4 tedne po drugem zdravljenju z zdravilom Azzalure za tiste, ki so bili naključno izbrani za zdravilo Azzalure v delu A, ali po prvem zdravljenju za tiste, ki so bili naključno izbrani za placebo, je bil delež zelo zadovoljnih ali zadovoljnih 233/262 (89,0 %). V 52. tednu, ko so preiskovanci lahko imeli do pet ciklov zdravljenja z zdravilom Azzalure, pri čemer je bil zadnji v 48. tednu, je bil delež zelo zadovoljnih/zadovoljnih preiskovancev 255/288 (84,7 %).

Noben bolnik ni bil pozitiven na protitelesa, ki nevtralizirajo toksine, potem ko je več kot eno leto prejemal ponavljajoče se zdravljenje z zdravilom Azzalure.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ni pričakovati, da bo zdravilo Azzalure prisotno v periferni krvi v merljivih količinah po intramuskularnem injiciranju v priporočenem odmerku. Zato farmakokinetične študije z zdravilom Azzalure niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V reproduktivnih študijah pri podganah in kuncih so pri visokih odmerkih opazili hudo toksičnost za mater, povezano z izgubo implantacije. Pri kuncih in podganah pri odmerkih, ki ustrezajo 60- do 100-kratnemu priporočenemu odmerku za človeka (50 Speywood enot), niso opazili toksičnosti za zarodek in plod. Pri teh vrstah niso opazili teratogenih učinkov. Pri podganah je bila plodnost samcev in samic zmanjšana zaradi zmanjšanega parjenja zaradi mišične paralize pri visokih odmerkih.

V študiji kronične toksičnosti, izvedeni na podganah, ni bilo znakov sistemske toksičnosti pri odmerkih, ki bi ustrezali 75-kratnemu priporočenemu odmerku za človeka (50 Speywood enot), enakomerno razdeljenemu med desno in levo zadnjično mišico.

Študije o akutni toksičnosti, kronični toksičnosti in lokalni toleranci na mestu injiciranja niso pokazale neobičajnih škodljivih lokalnih ali sistemskih učinkov pri klinično pomembnih odmerkih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Humani albumin 200 g/l

Laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rekonstituirana raztopina:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 2-8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije izključuje tveganje mikrobne kontaminacije.

Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C).

Ne zamrzujte.

Za shranjevanje rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Narava in vsebina vsebnika

125 Speywood enot v prašku v 1 viali (steklo tipa I), z zamaškom (butilna guma) in tesnilom (aluminij). Velikost pakiranja po 1 ali 2 viali.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za uporabo, ravnanje in odstranjevanje je treba dosledno upoštevati.

Rekonstitucijo je treba izvesti skladno s pravili dobre prakse, zlasti v povezavi z asepso.

Zdravilo Azzalure je treba rekonstituirati z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Skladno s spodnjo tabelo redčenja je treba zahtevano količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje potegniti v brizgo, da dobimo rekonstituirano bistro in brezbarvno raztopino v naslednji koncentraciji:

Količina dodanega topila (0,9 % raztopina natrijevega klorida) v vialo s 125 enotami	Končni odmerek
0,63 ml	10 e. na 0,05 ml
1,25 ml	10 e. na 0,1 ml

Natančno meritev 0,63 ml ali 1,25 ml je mogoče doseči z brizgami, graduiranimi v korakih po 0,1 ml in 0,01 ml.

PRIPOROČILA ZA ODSTRANJEVANJE KONTAMINIRANIH MATERIALOV

Neuporabljeno rekonstituirano zdravilo Azzalure (v viali ali brizgi) je treba takoj po uporabi in pred odlaganjem inaktivirati z 2 ml 0,55 ali 1 % razredčene raztopine natrijevega hipoklorita (Dakinova raztopina).

Uporabljenih vial, brizg in materialov se ne sme izprazniti in jih je treba zavreči v ustrezne posode in odložiti med odpadke skladno z lokalnimi predpisi.

PRIPOROČILA, ČE MED RAVNANJEM Z BOTULINSKIM TOKSINOM PRIDE DO NEZGODE

- Morebitna razlitja zdravila je treba obrisati: z vpojnim materialom, impregniranim z raztopino natrijevega hipoklorita (belilo) v primeru praška, ali s suhim vpojnim materialom v primeru rekonstituiranega zdravila.
- Kontaminirane površine je treba očistiti z vpojnim materialom, impregniranim z raztopino natrijevega hipoklorita (belilo), nato pa posušiti.
- Če je viala razbita, opravite postopek, kot je navedeno zgoraj, tako da previdno poberete koščke razbitega stekla in obrišete zdravilo, pri čemer se izogibajte kakršnim koli urezninam kože.
- Če zdravilo pride v stik s kožo, očistite prizadeto mesto z raztopino natrijevega hipoklorita (belilo) in nato obilno sperite z vodo.
- Če zdravilo pride v stik z očmi, jih temeljito sperite z obilico vode ali raztopino za izpiranje oči.
- Če zdravilo pride v stik z rano, ureznilino ali razpokano kožo, temeljito sperite z obilo vode in ustrezno ukrepajte glede na injicirani odmerek.

Ta navodila za uporabo, ravnanje in odlaganje med odpadke je treba dosledno upoštevati.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma, 65 Quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/23/03060/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.12.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. julij 2023