

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Azzalure 125 Speywood jedinica, prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Botulinski toksin tip A *

Količina u jednoj bočici odgovara 125 Speywood jedinica**.

*Toksini bakterije *Clostridium botulinum* tipa A u hemaglutininskom kompleksu

** Speywood jedinice za lijek Azzalure specifične su za ovaj pripravak i ne odgovaraju jedinicama za druge pripravke botulinskog toksina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Prašak je bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Azzalure je indiciran za privremeno smanjenje vidljivosti umjereno do jako izraženih

- glabelarnih bora (okomite bore između obrva) vidljivih pri najjačem mrštenju i/ili
- lateralnih periorbitalnih bora (bore poput nogu vrane) vidljivih pri najjačem smijanju

u odraslih pacijenata mlađih od 65 godina, kad jaka izraženost tih bora ima značajan psihološki utjecaj na pacijenta.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje:

Jedinice za botulinski toksin razlikuju se ovisno o lijeku. Jedinice za lijek Azzalure specifične su za ovaj pripravak i ne odgovaraju jedinicama za druge pripravke botulinskog toksina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Azzalure u osoba mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Primjena lijeka Azzalure ne preporučuje se u osoba mlađih od 18 godina.

Način primjene:

Lijek Azzalure smiju primjenjivati samo liječnici s odgovarajućim kvalifikacijama koji su iskusni u ovom području te imaju pristup potrebnoj opremi.

Lijek Azzalure nakon rekonstitucije smije se koristiti samo za tretman jednog pacijenta tijekom jednog postupka.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

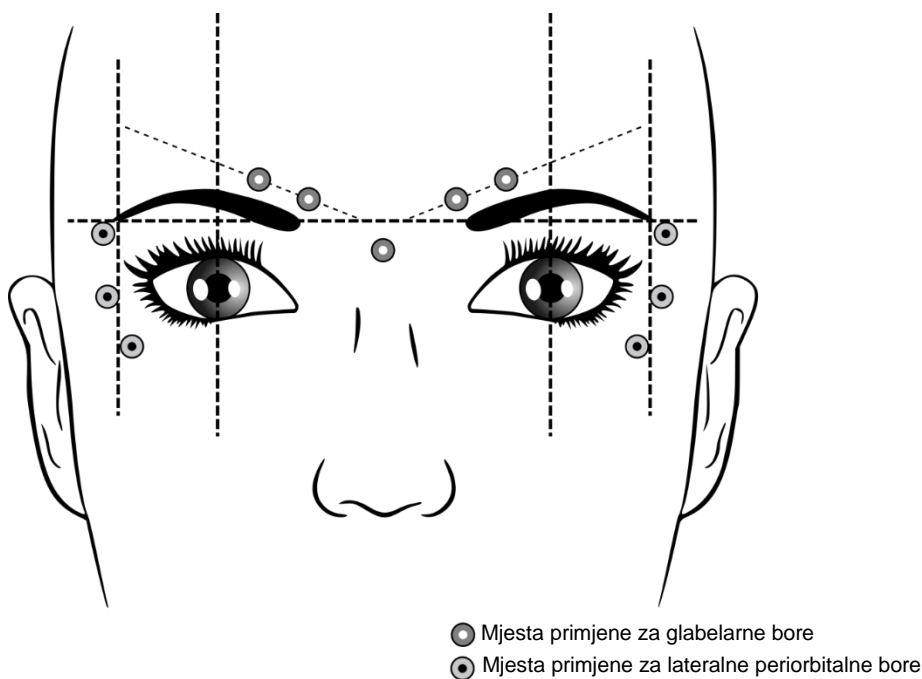
Uklonite svu šminku te dezinficirajte kožu lokalnim antiseptikom.

Intramuskularne injekcije treba davati sterilnim iglama odgovarajućeg promjera.

Interval između postupaka ovisi o procjeni individualnog odgovora pacijenta na tretman.

Interval između primjena lijeka Azzalure ne smije biti kraći od 3 mjeseca.

Preporučena mjesta primjene injekcija za glabelarne bore i lateralne periorbitalne bore opisana su u nastavku:



Glabeledarne bore

Preporučena doza je 50 Speywood jedinica lijeka Azzalure raspoređenih na 5 mjesta injiciranja. Na svako od 5 mjesta treba intramuskularno primijeniti po 10 Speywood jedinica pod odgovarajućim kutom. Po 2 injekcije u svaki *m. corrugator* i jednu u *m. procerus* u blizini nazofrontalnog kuta, kako je prikazano iznad.

Anatomske oznake mogu se lakše identificirati ako se pregledavaju i palpiraju pri najjačem mrštenju. Prije injekcije čvrsto palcem ili kažiprstom pritisnite područje ispod orbitalnog ruba kako biste spriječili širenje ispod orbitalnog ruba. Tijekom injiciranja igla treba biti usmjerena prema gore i medijalno. Radi smanjenja rizika od ptoze izbjegavajte primjenu injekcija u blizini *m. levator palpebrae superioris*, osobito u pacijenata s naglašenim kompleksom mišića koji spuštaju obrve (*m. depressor supercili*). Injekcije u *m. corrugator* trebaju se dati u centralni dio mišića, najmanje 1 cm iznad orbitalnog ruba.

U kliničkim ispitivanjima dokazano je zadržavanje optimalnog učinka na glabelarne bore do 4 mjeseca nakon injiciranja. U nekih pacijenata učinak se zadržao i nakon 5 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

Lateralne periorbitalne bore

Preporučena doza je 30 Speywood jedinica lijeka Azzalure za jednu stranu lica, raspoređenih na 3 mjesta injiciranja. Na svako od 3 mjesta treba intramuskularno primijeniti po 10 Speywood jedinica. Injekcije trebaju biti usmjerene lateralno (kut od 20 do 30°) u odnosu na kožu te blizu površine. Sva mjesta injiciranja trebaju biti u vanjskom dijelu *m. orbicularis oculi* te dovoljno udaljena od orbitalnog ruba (približno 1 do 2 cm) kako je prikazano iznad.

Anatomske oznake mogu se lakše identificirati ako se pregledavaju i palpiraju pri najjačem smijanju. Potreban je oprez radi izbjegavanja primjene u *m. zygomaticus major/minor* što bi dovelo do pada kuta usana i asimetrije osmijeha.

Općenite informacije

U slučaju neuspjeha tretmana ili smanjenog učinka nakon višekratne primjene, potrebno je uvesti druge tretmane. U slučaju neuspjeha tretmana nakon prve primjene, može se razmotriti sljedeći pristup:

- Analiza uzroka neuspjeha, npr. primjena injekcije u pogrešne mišiće, neodgovarajuće tehnika injiciranja ili stvaranje neutralizirajućih protutijela na toksin.
- Ponovna procjena značaja tretmana botulinskim toksinom tipa A.

Djelotvornost i sigurnost ponavljanih injekcija lijeka Azzalure ocijenjene su za glabelarne bore tijekom najviše 24 mjeseca i 8 ponavljanja tretmana te za lateralne periorbitalne bore tijekom najviše 12 mjeseci i 5 ponavljanja tretmana.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Infekcija na predloženom mjestu injiciranja.
- Mijastenija gravis, Eaton Lambertov sindrom ili amiotrofična lateralna skleroza.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez da se lijek Azzalure ne bi injicirao u krvnu žilu.

Prethodno prisutni neuromuskularni poremećaji

Azzalure treba primjenjivati uz oprez u pacijenata s rizikom od ili kliničkim dokazom izraženog poremećaja neuromuskularnog prijenosa. Takvi pacijenti mogu biti osjetljiviji na lijekove kao što je Azzalure, što može dovesti do pretjerane mišićne slabosti.

Primjena lijeka Azzalure ne preporučuje se u pacijenata s disfagijom i aspiracijom u anamnezi.

Lokalno i udaljeno širenje učinka toksina

Vrlo su rijetko uz botulinski toksin prijavljene nuspojave povezane sa širenjem toksina na mjesta udaljena od mjesta primjene. U pacijenata koji su primili terapijske doze može doći do pretjerane mišićne slabosti. Otežano gutanje i disanje su ozbiljne nuspojave i mogu dovesti do smrti.

Pacijente ili njegovatelje treba savjetovati da u slučaju pojave poteškoća s gutanjem, govorom ili disanjem odmah potraže liječničku pomoć.

Preporučene doze i učestalost primjene lijeka Azzalure ne smiju se premašiti.

Prije primjene lijeka Azzalure nužno je proučiti anatomiju lica pacijenta. Potrebno je uzeti u obzir asimetriju lica, ptozu, izraženu dermatohalazu, ožiljkivanje i bilo kakve promjene opisane anatomije zbog prethodnih kirurških zahvata.

Potreban je oprez kada se lijek Azzalure primjenjuje dok je mjesto primjene upaljeno ili ciljani mišić pokazuje znakove pretjerane slabosti ili atrofije.

Kao i za sve intramuskularne injekcije, primjena lijeka Azzalure ne preporučuje se u pacijenata koji imaju produljeno vrijeme krvarenja.

Uz tretman glabelarnih bora i lateralnih periorbitalnih bora lijekom Azzalure prijavljene su suhe oči (vidjeti dio 4.8). Uz primjenu botulinskog toksina, uključujući i lijek Azzalure, može doći do smanjenog stvaranja suza, slabijeg treptanja i poremećaja rožnice.

Stvaranje protutijela

Učestalija primjena injekcija ili primjena većih doza može povećati rizik od stvaranja protutijela na botulinski toksin. Klinički, stvaranje neutralizirajućih protutijela može smanjiti djelotvornost sljedećih tretmana.

Jedinice prema kojima se dozira botulinski toksin ne mogu se primijeniti na druge proizvode i obrnuto. Doze preporučene u Speywood jedinicama različite su od onih za druge pripravke botulinskog toksina.

Azzalure se smije koristiti samo za jednokratnu primjenu u jednog pacijenta tijekom jednog tretmana. Neiskorišteni ostatak lijeka mora se odložiti u otpad kako je opisano u dijelu 6.6. Prilikom pripreme i primjene lijeka, kao i inaktivacije i odlaganja neiskorištene otopine, potrebno je poduzeti posebne mjere opreza (vidjeti dio 6.6).

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijek Azzalure i aminoglikozidi ili drugi lijekovi koji ometaju neuromuskularni prijenos (npr. lijekovi slični kurareu) smiju se istodobno primjenjivati isključivo uz oprez jer učinak botulinskog toksina tipa A može biti pojačan.

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Nisu prijavljene nikakve druge klinički značajne interakcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Azzalure se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Nema odgovarajućih podataka o primjeni botulinskog toksina tipa A u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju lijeka Azzalure u majčino mlijeko. Ne može se preporučiti primjena lijeka Azzalure tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju primjene lijeka Azzalure na plodnost. U ispitivanjima na životinjama nije bilo dokaza o izravnom utjecaju lijeka Azzalure na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Azzalure malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Postoji rizik od lokalizirane mišićne slabosti, poremećaja vida ili astenije povezanih s primjenom ovog lijeka, što privremeno može oslabiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U različitim kliničkim ispitivanjima približno je 3800 pacijenata bilo izloženo lijeku Azzalure.

Prema kliničkim ispitivanjima kontroliranim placebo, uočena učestalost nuspojava nakon prve injekcije lijeka Azzalure bila je 22,3 % za tretman glabelarnih bora (16,6 % uz placebo) i 6,2 % za tretman lateralnih periorbitalnih bora (2,9 % uz placebo). Većina nuspojava bila je blaga do umjerena te reverzibilna.

Najčešće nuspojave bile su glavobolja i reakcije na mjestu injiciranja nakon tretmana glabelarnih bora te glavobolja, reakcije na mjestu injiciranja i edem vjeđa nakon tretmana lateralnih periorbitalnih bora. Reakcije povezane s tehnikom primjene tretmana/injekcija javljale su se unutar tjedan dana od injiciranja i bile su prolazne. Učestalost reakcija povezanih s tehnikom primjene tretmana/injekcija smanjivala se s ponavljanjem tretmana. Nuspojave mogu biti povezane s djelatnom tvari, tehnikom injiciranja ili njihovom kombinacijom.

Sigurnosni profil lijeka Azzalure pri istodobnom tretmanu glabelarnih i lateralnih periorbitalnih bora procijenjen je u otvorenom dijelu ispitivanja faze III, a priroda i učestalost nuspojava bile su usporedive s onima uočenim pri tretmanu za pojedinačne indikacije.

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Uz tretman glabelarnih bora:

Poremećaji živčanog sustava	<u>Vrlo često</u> Glavobolja <u>Često</u> Privremena pareza lica (zbog privremene pareze mišića lica proksimalno od mjesta injekcija, uglavnom je opisana pareza obrva) <u>Manje često</u> Omaglica
Poremećaji oka	<u>Često</u> Asthenopija, ptoza vjeđe, edem vjeđe, pojačano suženje, suhe oči, trzanje mišića (trzanje mišića oko očiju) <u>Manje često</u> Poremećaj vida, zamagljen vid, diplopija <u>Rijetko</u> Poremećaj pomicanja očiju
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Manje često</u> Svrbež, osip <u>Rijetko</u> Urtikarija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Vrlo često</u> Reakcije na mjestu injekcije (npr. eritem, edem, iritacija, osip, svrbež, parestezija, bol, nelagoda, bockanje i hematomi)
Poremećaji imunološkog sustava	<u>Manje često</u> Preosjetljivost

Uz tretman lateralnih periorbitalnih bora:

Organski sustav	Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	<u>Često</u> Glavobolja Privremena pareza lica (privremena pareza mišića lica proksimalno od mjesta injekcija)
Poremećaji oka	<u>Često</u> Edem vjeđe Ptoza vjeđe <u>Manje često</u> Suhe oči

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Često</u> Reakcije na mjestu injekcije (npr. hematoma, svrbež i edem)
---	---

Uz botulinski toksin vrlo su rijetko prijavljene nuspojave nastale zbog očitovanja učinaka toksina na mjestima udaljenima od mjesta injiciranja (pretjerana slabost mišića, disfagija, aspiracijska pneumonija sa smrtnim ishodom u nekim slučajevima) (vidjeti dio 4.4).

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Nuspojave lijeka	Učestalost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija, umor, bolest nalik gripi	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Hipoestezija	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Atrofija mišića	Nepoznato

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Uz prevelike doze botulinskog toksina može se očekivati oslabljen neuromuskularni prijenos s različitim simptomima. U slučaju paralize respiratornih mišića zbog prekomjernih doza, može biti potrebna respiracijska potpora. U slučaju predoziranja, pacijenta je potrebno pratiti radi simptoma pretjerane mišićne slabosti ili paralize mišića. U slučaju potrebe uvodi se simptomatsko liječenje.

Simptomi predoziranja ne moraju se javiti odmah nakon injekcije.

Ako se u pacijenta jave simptomi trovanja botulinskim toksinom tipa A (npr. kombinacija mišićne slabosti, ptoze, diplopije, poremećaja gutanja i govora ili pareza respiratorne muskulature) potrebno je razmotriti hospitalizaciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali mišićni relaksansi, pripravci koji djeluju periferno
ATK oznaka: M03AX01

Primarni farmakodinamički učinak toksin bakterije *Clostridium botulinum* tipa A postiže kemijskom denervacijom tretiranog mišića što dovodi do mjerljivog smanjenja složenog mišićnog akcijskog potencijala te time do lokaliziranog smanjenja mišićne aktivnosti ili paralize.

Botulinski toksin tipa A mišićni je relaksant koji privremeno slabi mišićnu aktivnost. Nakon injiciranja, botulinski toksin tipa A blokira transport neurotransmitora acetilkolina kroz neuromuskularnu spojnicu koji se nalazi između živca i mišićnog vlakna. Način djelovanja botulinskog toksina tipa A uključuje 4 glavna stadija koji se svi moraju pravilno odvititi da bi se postigao učinak. Djelovanje dovodi do prestanka mišićnih kontrakcija ciljnih mišića. Učinak je kontinuiran tijekom određenog razdoblja, sve dok se spoj ne oporavi i ne vrati se mišićna aktivnost.

Klinički podaci

Tijekom kliničkog razvoja lijeka Azzalure, više od 4500 pacijenata bilo je uključeno u različita klinička ispitivanja i otprilike je 3800 pacijenata bilo izloženo lijeku Azzalure.

Glabeledarne bore

U kliničkim su ispitivanjima 2032 pacijenta s umjereno do jako izraženim glabeledarnim borama bila tretirana preporučenom dozom od 50 Speywood jedinica. Od tih pacijenata, njih 305 tretirano je s 50 jedinica u dva pivotalna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze III, a njih 1200 tretirano je s 50 jedinica u dugoročnom otvorenom ispitivanju ponavljanih doza faze III. Ostatak pacijenata tretirano je u potpornim ispitivanjima i ispitivanjima raspona doza.

Medijan vremena do nastupa odgovora bio je 2 do 3 dana nakon tretmana, s maksimalnim učinkom uočenim tridesetog dana. U oba pivotalna, placebo kontrolirana ispitivanja faze III, injekcije lijeka Azzalure značajno su smanjile izraženost glabeledarnih bora tijekom sljedeća 4 mjeseca. U jednom od ta dva pivotalna ispitivanja učinak je još uvijek bio značajan nakon 5 mjeseci.

Trideset dana nakon injekcije, procjena ispitivača pokazala je da je u 90 % (273/305) pacijenata došlo do odgovora na tretman (glabeledarne bore nisu bile vidljive ili su bile blage pri najjačem mrštenju), u usporedbi s 3 % (4/153) pacijenata koji su primili placebo. Pet mjeseci nakon injekcije 17 % (32/190) pacijenata tretiranih lijekom Azzalure još uvijek je imalo odgovor, u usporedbi s 1 % (1/92) pacijenta tretiranih placebo u navedenom ispitivanju. Prema vlastitoj procjeni pacijenata pri najjačem mrštenju nakon trideset dana odgovor je bio prisutan u 82 % (251/305) onih koji su tretirani lijekom Azzalure i 6 % (9/153) onih tretiranih placebo. U jednom pivotalnom ispitivanju faze III udio pacijenata koji su pokazivali poboljšanje od dva stupnja pri najjačem mrštenju, prema procjeni ispitivača bio je 77 % (79/103).

Podskupina od 177 pacijenata prije tretmana je imala umjereno do jako izražene glabeledarne bore u mirovanju. Prema procjeni ispitivača u ovoj populaciji, trideset dana nakon tretmana odgovor je bio prisutan u 71 % (125/177) pacijenata tretiranih lijekom Azzalure naspram 10 % (8/78) pacijenata tretiranih placebo.

U dugoročnom otvorenom ispitivanju ponavljanih doza pokazalo se da se medijan vremena do nastupa odgovora od 3 dana zadržao i pri ponavljanoj doziranju. Prema procjeni ispitivača, udio pacijenata s odgovorom pri najjačem mrštenju 30. dana zadržao se pri ponavljanoj doziranju (u rasponu između 80 % i 91 % tijekom 5 ciklusa). Udio pacijenata s odgovorom u mirovanju tijekom ponavljanja doziranja bio je u skladu i s ispitivanjima jednokratnih doza, s 56 % do 74 % pacijenata tretiranih lijekom Azzalure koje su ispitivači smatrali pacijentima s odgovorom trideset dana nakon tretmana.

Lateralne periorbitalne bore

U kliničkim, dvostruko slijepim ispitivanjima 308 pacijenata s umjereno do jako izraženim lateralnim periorbitalnim borama bilo je tretirano preporučenom dozom od 30 Speywood jedinica sa svake strane. Od njih su

252 pacijenta bila tretirana u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III, a 56 pacijenata bilo je tretirano u dvostruko slijepom ispitivanju raspona doza faze II.

U ispitivanju faze III injekcije lijeka Azzalure značajno su smanjile izraženost lateralnih periorbitalnih bora u usporedbi s placebom ($p \leq 0,001$) u 4., 8. i 12. tjednu (procjena ispitivača pri najjačem smijanju). Što se tiče vlastite procjene zadovoljstva izgledom lateralnih periorbitalnih bora postojala je statistički značajna razlika između lijeka Azzalure i placeba ($p \leq 0,010$) u korist lijeka Azzalure u 4., 8., 12. i 16. tjednu.

Primarna mjera ishoda bilo je stanje 4 tjedna nakon injekcije: procjena ispitivača pokazala je da je u 47,2 % (119/252) pacijenata došlo do odgovora na tretman (lateralne periorbitalne bore nisu bile vidljive ili su bile blage pri najjačem smijanju), u usporedbi sa 7,2 % (6/83) pacijenata koji su primili placebo.

U *post-hoc* analizi u istoj vremenskoj točki, 4 tjedna nakon injekcije, 75 % (189/252) pacijenata tretiranih lijekom Azzalure imalo je poboljšanje od najmanje jednog stupnja pri najjačem smijanju u usporedbi sa samo 19 % (16/83) pacijenata tretiranih placebom.

Ukupno je 315 ispitanika ušlo u otvoreni nastavak ispitivanja faze III u kojem su se mogle istodobno tretirati i lateralne periorbitalne bore i glabelarne bore.

Pacijenti tretirani lijekom Azzalure u dvostruko slijepom i otvorenom dijelu ispitivanja faze III primili su medijan od 3 tretmana za lateralne periorbitalne bore. Medijan intervala između injekcija za lateralne periorbitalne bore, što je uglavnom bilo određeno protokolom, bio je u rasponu od 85 do 108 dana. Rezultati su pokazali da se djelotvornost uz ponavljanje tretmana zadržala tijekom razdoblja od godinu dana.

Razine zadovoljstva pacijenata u 4., 16. i 52. tjednu nakon prvog tretmana lijekom Azzalure pokazale su da je 165/252 ispitanika (65,5 %) bilo ili vrlo zadovoljno ili zadovoljno izgledom lateralnih periorbitalnih bora.

U 16. tjednu, 4 tjedna nakon drugog tretmana lijekom Azzalure za one randomizirane na Azzalure u dijelu A ili prvog tretmana za one randomizirane na placebo, udio ispitanika koji su bili vrlo zadovoljni ili zadovoljni bio je 233/262 (89,0 %). U 52. tjednu, kada su ispitanici mogli imati najviše 5 tretmana lijekom Azzalure, sa zadnjim u 48. tjednu, udio ispitanika koji su bili vrlo zadovoljni ili zadovoljni bio je 255/288 (84,7 %).

Nakon provođenja ponavljanih tretmana lijekom Azzalure tijekom godine dana nijedan pacijent nije bio pozitivan na neutralizirajuća protutijela na toksin.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intramuskularne injekcije preporučene doze lijeka Azzalure, ne očekuje se njegova prisutnost u perifernoj krvi u mjerljivim količinama. Stoga nisu provedena ispitivanja farmakokinetike lijeka Azzalure.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima utjecaja na reprodukciju u štakora i kunića, pri velikim je dozama uočena teška toksičnost u majki povezana s implantacijskim gubitkom. Pri dozama koje su odgovarale dozama od 60 do 100 puta većima od preporučene doze u ljudi (50 jedinica) u kunića, odnosno štakora, nije uočena embriofetalna toksičnost. U ovih vrsta nisu uočeni teratogeni učinci. I u ženki i u mužjaka štakora plodnost je bila smanjena jer je zbog paralize mišića pri velikim dozama došlo do slabijeg parenja.

U ispitivanju kronične toksičnosti provedenog u štakora nije bilo znakova sistemske toksičnosti pri dozama koje su odgovarale onima 75 puta većima od preporučene doze za ljude (50 jedinica) ravnomjerno raspoređenima između lijevog i desnog glutealnog mišića.

Ispitivanja akutne toksičnosti, kronične toksičnosti i lokalne podnošljivosti na mjestu injiciranja nisu pokazala neuobičajene lokalne niti sistemske nuspojave pri klinički relevantnim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Albumin, ljudski 200 g/l.

Laktoza hidrat.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Rekonstituirana otopina:

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je za razdoblje od 24 sata na temperaturi između 2 °C i 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik od kontaminacije mikrobima.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Za čuvanje rekonstituiranog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

125 Speywood jedinica u prašku u bočici (staklo tipa I) s čepom (halobutil) zapečaćenim zatvaračem (aluminij).

Veličina pakiranja od 1 ili 2 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potrebno je strogo slijediti upute za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje.

Rekonstituciju je potrebno provoditi u skladu s pravilima dobre prakse, osobito u pogledu asepse.

Azzalure se mora rekonstituirati otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).

Prema tablici za razrjeđivanje ispod, potrebna količina otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) mora se uvući u štrcaljku kako bi se dobila rekonstituirana bistra i bezbojna otopina sa sljedećom koncentracijom:

Količina dodanog otapala (0,9 %-tna otopina natrijeva klorida) u bočicu od 125 jedinica	Dobivena doza
0,63 ml	10 jedinica po 0,05 ml
1,25 ml	10 jedinica po 0,1 ml

Točno odmjeravanje 0,63 ml ili 1,25 ml može se postići korištenjem štrcaljki graduiranih na 0,1 ml i 0,01 ml.

PREPORUKE ZA ZBRINJAVANJE KONTAMINIRANOG MATERIJALA

Odmah nakon primjene, a prije zbrinjavanja, neiskorišten rekonstituiran lijek Azzalure (u bočici ili štrcaljki) mora se inaktivirati s 2 ml razrijeđene otopine natrijeva hipoklorita od 0,55 ili 1 % (Dakinova otopina).

Korištene bočice, štrcaljke i ostali materijal ne smije se isprazniti te se mora baciti u odgovarajuće spremnike i zbrinuti u skladu s nacionalnim zahtjevima.

PREPORUKE U SLUČAJU NEZGODE TIJEKOM RUKOVANJA BOTULINSKIM TOKSINOM

- Sav proliveni lijek mora se obrisati: bilo upijajućim materijalom natopljenim otopinom natrijeva hipoklorita (izbjeljivač) u slučaju praška, bilo suhim upijajućim materijalom u slučaju rekonstituiranog lijeka.
- Kontaminirane površine moraju se očistiti upijajućim materijalom natopljenim u otopinu natrijeva hipoklorita (izbjeljivač), a zatim posušiti.
- Ako se bočica polomi, treba postupiti u skladu s već navedenim, komadići polomljenog stakla moraju se pažljivo pokupiti kako bi se izbjegle porezotine, a lijek se mora obrisati.
- Ako lijek dođe u doticaj s kožom, zahvaćeno područje mora se oprati otopinom natrijeva hipoklorita (izbjeljivač), a zatim obilno isprati vodom.
- Ako lijek dođe u doticaj s očima, mora ih se temeljito isprati s puno vode ili oftalmološkom otopinom za ispiranje očiju.
- Ako lijek dođe u doticaj s ranom, porezotinom ili puknutom kožom, mora se temeljito isprati s puno vode i poduzeti odgovarajuće korake u skladu s injiciranom dozom.

Potrebno je strogo slijediti navedene upute za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

IPSEN PHARMA
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-020838433

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

25. srpnja 2023. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-