

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Azzalure

125 Speywood jednotiek, prášok na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Botulínový toxín typ A\*. Množstvo zodpovedajúce 125 Speywood jednotkám (U) v jednej injekčnej liekovke.

\* hemaglutinínový komplex toxínu baktérie *Clostridium botulinum* typ A.

\*\* Speywood jednotky lieku Azzalure sú špecifické pre tento liek a nedajú sa zameniť inými liekmi obsahujúcimi botulínový toxín.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Prášok je biely.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Azzalure je indikovaný na dočasné zlepšenie vzhľadu stredne veľkých až veľkých

- glabellárnych vrások (zvislých čiar medzi obočím) viditeľných pri maximálnom zamračení a/alebo
- bočných vejárovitých vrások očného kútika (v tvare stopy vrany) viditeľných pri maximálnom úsmeve

u dospelých pacientov mladších ako 65 rokov, kedy má veľkosť týchto vrások dôležitý psychologický vplyv na pacienta.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### **Dávkovanie:**

Jednotky botulínového toxínu sa odlišujú v závislosti od liekov. Speywood jednotky lieku Azzalure sú špecifické pre prípravu a nedajú sa zameniť s inými liekmi obsahujúcimi botulínový toxín.

##### **Pediatrická populácia**

Bezpečnosť a účinnosť lieku Azzalure u jedincov mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Liek Azzalure sa neodporúča u jedincov mladších ako 18 rokov.

##### **Spôsob podávania:**

Azzalure majú podávať iba lekári s príslušnou kvalifikáciou a odbornými znalosťami v tejto liečbe a lekári, ktorí majú potrebné vybavenie.

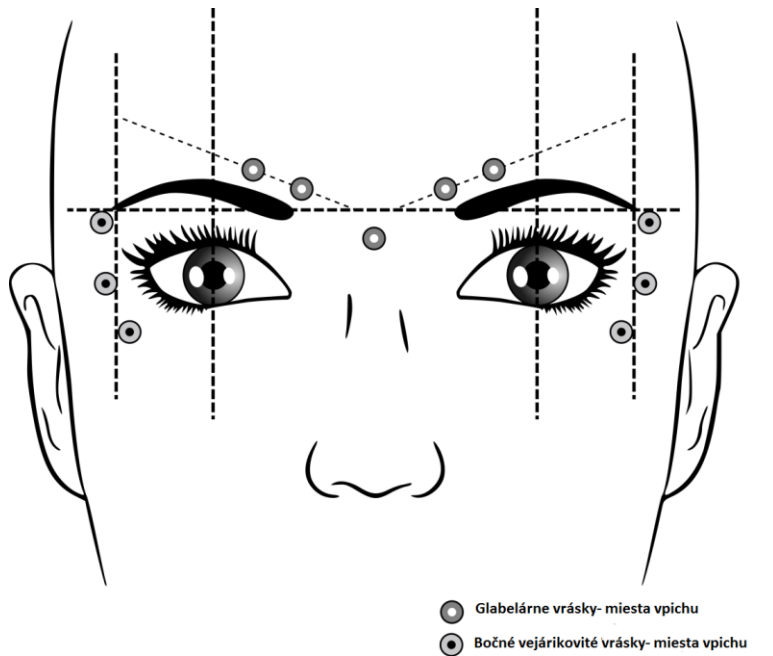
Po rekonštitúcii sa musí Azzalure použiť len na liečbu jedného pacienta, počas jedného liečebného zákroku.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Akýkoľvek make-up je potrebné odstrániť a koža sa má vydezinfikovať lokálnym antiseptikom. Intramuskulárne injekcie sa majú podávať pomocou vhodnej sterilnej injekčnej ihly.

Interval liečby závisí od odpovede individuálneho pacienta po zhodnotení. Interval liečby liekom Azzalure nesmie byť častejší ako každé tri mesiace.

Odporúčané miesta vpichu pri glabelárnych vráskach a bočných vejárikovitých vráskach sú uvedené nižšie.



### Glabelárne vrásky

Odporúčaná dávka je 50 Speywood jednotiek lieku Azzalure rozdelených do 5 miest podania, 10 Speywood jednotiek sa podáva v pravom uhle intramuskulárne, do každého z 5 miest; 2 injekcie do každého zvrášťovača (*m. corrugator*) a jedna do mimického svalu (*m. procerus*) v blízkosti nazofrontálneho uhla, ako je uvedené vyššie.

Anatomicke orientacné body sa dajú ľahšie identifikovať, ak sa pozorujú a nahmatajú pri maximálnom zamračení. Pred podaním injekcie sa má palec alebo ukazovák umiestniť pevne pod orbitálny kraj, aby sa zabránilo extravazácii pod orbitálny kraj. Počas podávania injekcie má injekčná ihla smerovať smerom nahor a do stredu. S cieľom znížiť riziko ptózy je potrebné vyhnúť sa podávaniu injekcií v blízkosti zdvíhača hornej mihalnice (*m. levator palpebrae superioris*) najmä u pacientov s veľkými komplexmi sťahovača obočia (*m. depressor supercillii*). Injekcie do zvrášťovača (*m. corrugator*) sa musia podávať do strednej časti tohto svalu, minimálne 1 cm nad orbitálny kraj. V klinických štúdiách sa optimálny účinok preukázal do 4 mesiacov po injekcii. U niektorých pacientov odpoveď pretrvávala aj po 5 mesiacoch (pozri časť 5.1).

### Bočné vejárikovité vrásky

Odporúčaná dávka na jednu stranu je 30 Speywood jednotiek lieku Azzalure rozdelených do 3 miest podania; 10 Speywood jednotiek sa podáva intramuskulárne do každého miesta vpichu. Injekcia sa má podávať laterálne (pod 20 - 30° uhlom) k pokožke, veľmi povrchovo. Všetky body vpichu majú byť na vonkajšej časti očného kruhového svalu (*m. orbicularis oculi*) a dostatočne ďaleko od orbitálneho kraja (približne 1 - 2 cm), tak ako je vyznačené vyššie.

Anatomicke orientacné body sa dajú ľahšie identifikovať, keď sa pozorujú a nahmatajú v maximálnom úsmeve. Pri vpichovaní je potrebné vyhnúť sa zasiahnutiu väčšieho a menšieho jarmového svalu (*m. zygomaticus major/minor*), aby sa predišlo poklesnutým kútikom a asymetrickému úsmevu.

### Všeobecné informácie

V prípade zlyhania liečby alebo zníženého účinku po opakovanom podaní injekcií sa majú použiť alternatívne metódy liečby. V prípade zlyhania liečby po prvom liečebnom zákroku je možné zvážiť nasledujúce riešenia:

- analýza príčin zlyhania, napr. injekčné podanie do nesprávnych svalov, nesprávna injekčná technika a tvorba protilátok neutralizujúcich toxín;
- opätovné zhodnotenie významu liečby botulínovým toxínom typu A.

Účinnosť a bezpečnosť pri opakovaných injekciách lieku Azzalure boli vyhodnotené pri glabélarných vráskach až na 24 mesiacov pri 8 opakovaných liečebných cykloch a pri bočných vejárikovitých vráskach až na 12 mesiacov pri 5 opakovaných liečebných cykloch.

### **4.3 Kontraindikácie**

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.,
- prítomnosť infekcie v plánovaných miestach podania injekcie,
- prítomnosť myasténie gravis, Eatonovho-Lambertovho syndrómu alebo amyotrofickej laterálnej sklerózy.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Vyžaduje sa zvýšená opatrnosť pri podávaní, aby sa zabránilo vstreknutiu lieku Azzalure do cievy.

#### Pacienti s neuromuskulárnymi poruchami

Azzalure sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom alebo s klinicky dokázaným výrazne narušeným nervosvalovým prenosom. U týchto pacientov sa môže vyskytnúť zvýšená citlivosť na liečivá ako je napr. liečivo v lieku Azzalure, čo môže mať za následok nadmernú svalovú slabosť. Podanie injekcie lieku Azzalure sa neodporúča u pacientov s dysfágiou a aspiráciou v anamnéze.

#### Miestne a vzdialené šírenie účinku toxínu

Pri botulínovom toxíne sa veľmi zriedkavo hlásili nežiaduce reakcie pravdepodobne súvisiace so šírením toxínu do miest vzdialených od miesta podania. U pacientov liečených terapeutickými dávkami sa môže objaviť zvýšená svalová slabosť. Problémy s prehĺtaním a dýchaním sú vážne a môžu mať za následok smrť.

Pacientov alebo opatrovateľov je potrebné poučiť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia ťažkosti s prehĺtaním, rečou alebo dýchaním.

Odporúčaná dávka a frekvencia podávania lieku Azzalure sa nesmie prekročiť.

Pred podaním lieku Azzalure je nevyhnutné preskúmať anatómiu tváre pacienta. Do úvahy je potrebné vziať asymetriu tváre, ptózu, nadmernú dermatochaláziu, jazvy a akékoľvek zmeny v tejto anatómii v dôsledku predchádzajúcich chirurgických zákrokov.

Opatrnosť je potrebná v prípade, ak sa liek Azzalure používa v prítomnosti zápalu v plánovanom mieste (plánovaných miestach) injekcie alebo ak cieľový sval vykazuje nadmernú slabosť alebo atrofiu.

Rovnako ako pri všetkých intramuskulárnych injekciách, liečba liekom Azzalure sa neodporúča u pacientov s predĺženým časom krvácania.

Pri použití lieku Azzalure pri liečbe glabélarných vrások a bočných vejárikovitých vrások sa hlásilo suché oko (pozri časť 4.8). Pri používaní botulínových toxínov vrátane lieku Azzalure sa môže objaviť znížená tvorba slz, zníženie frekvencie žmurkania a poruchy rohovky.

### Tvorba protilátok

Injekcie v častejších intervaloch alebo vo vyšších dávkach môžu zvýšiť riziko tvorby protilátok voči botulínovému toxínu. Z klinického hľadiska môže tvorba neutralizujúcich protilátok znížiť účinnosť následnej liečby.

Jednotky botulínového toxínu nie je možné vzájomne zamieňať z jedného lieku na druhý. Dávky odporúčané v Speywood jednotkách sa od iných liekov obsahujúcich botulínový toxín líšia.

Azzalure sa má používať len na liečbu jedného pacienta počas jedného zákroku. Zvyšok nepoužitého lieku sa musí zlikvidovať tak, ako je to uvedené v časti 6.6. Zvláštna opatrnosť je potrebná pri príprave a podávaní lieku, rovnako ako aj pri jeho inaktivácii a pri likvidácii zvyšného nepoužitého roztoku (pozri časť 6.6).

### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežná liečba liekom Azzalure a aminoglykozidmi alebo inými liečivami, ktoré ovplyvňujú nervovosvalový prenos (napr. myorelaxanciami typu tubokurárinu) sa má používať len s opatrnosťou, keďže účinok botulínového toxínu typu A sa môže zosilniť.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Žiadne iné klinicky významné interakcie sa nezaznamenali.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Azzalure sa nesmie používať počas gravidity. K dispozícii nie sú žiadne adekvátne údaje týkajúce sa použitia botulínového toxínu typu A u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

### Dojčenie

K dispozícii nie sú žiadne informácie o tom, či sa Azzalure vylučuje do materského mlieka u ľudí. Používanie lieku Azzalure počas laktácie nie je možné odporučiť.

### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa fertility pri použití lieku Azzalure. V štúdiách na zvieratách neexistuje žiaden dôkaz o priamom účinku lieku Azzalure na fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Azzalure má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Existuje potenciálne riziko lokalizovanej svalovej slabosti, porúch videnia alebo asténia v súvislosti s používaním tohto lieku, čo môže dočasne narušiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

V rôznych klinických skúšaní bolo lieku Azzalure vystavených približne 3 800 pacientov.

Na základe placebo kontrolovaných klinických skúšaní, pozorované miery výskytu nežiaducich reakcií po prvej injekcii Azzalure boli 22,3 % pri liečbe glabulárnych vrások (16,6 % v skupine s placebo) a 6,2 % pri liečbe bočných vejaríkovitých vrások (2,9 % v skupine s placebo). Väčšina týchto udalostí bola miernej až strednej závažnosti a reverzibilná.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli bolesť hlavy a reakcie v mieste vpichu pri liečbe glabelárnych vrások a bolesť hlavy, reakcie v mieste vpichu a opuch očného viečka pri bočných vejárikovitých vráskach. Vo všeobecnosti sa reakcie súvisiace s liečbou/ technikou vpichu objavili počas prvého týždňa po injekcii a boli prechodné. Výskyt reakcií súvisiacich s liečbou/ technikou vpichu sa znížila počas opakovaných cyklov. Nežiaduce účinky môžu súvisieť s liečivom, technikou vpichu alebo kombináciou oboch uvedených.

Bezpečnostný profil lieku Azzalure pri súbežnej liečbe glabelárnych vrások a bočných vejárikovitých vrások bol hodnotený v otvorenej časti štúdie fázy III; povaha a frekvencia výskytu nežiaducich reakcií bola porovnateľná s tou, ktorá sa pozorovala v prípade, kedy boli pacienti liečení pre jednotlivé indikácie.

Frekvencia nežiaducich reakcií je klasifikovaná nasledovne:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Pri glabelárnych vráskach:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> bolesť hlavy  <u>Časté</u> dočasná paréza tváre (v dôsledku dočasnej parézy tvárových svalov proximálne k miestam vpichu; najmä paréza čela)  <u>Menej časté</u> závrat
Poruchy oka	<u>Časté</u> astenopia, ptóza očného viečka, edém očného viečka, zvýšená lakrimácia, suché oko, svalové zášklby (zášklby svalov okolo očí)  <u>Menej časté</u> poruchy videnia, rozmazané videnie, diplopia  <u>Zriedkavé</u> porucha pohybu oka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Menej časté</u> pruritus, vyrážka  <u>Zriedkavé</u> urtikária
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> reakcie v mieste vpichu (napr. erytém, edém, podráždenie, vyrážka, pruritus, parestézia, bolesť, diskomfort, štipanie a hematóm)
Poruchy imunitného systému	<u>Menej časté</u> precitlivosť

Pri bočných vejáríkovitých vráskach:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> bolesť hlavy dočasná paréza tváre (dočasná paréza tvárových svalov proximálne k miestam vpichu)
Poruchy oka	<u>Časté</u> ptóza očného viečka edém očného viečka  <u>Menej časté</u> suché oko
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Časté</u> reakcie v mieste vpichu (napr. hematóm, pruritus a edém)

Pri botulínovom toxíne boli veľmi zriedkavo hlásené nežiaduce reakcie v dôsledku rozdelenia účinkov toxínu do miest vzdialených od miesta vpichu (nadmerná svalová slabosť, dysfágia, aspiračná pneumónia s fatálnymi následkami v niektorých prípadoch) (pozri časť 4.4).

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca lieková reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia, únava, ochorenie podobné chrípke	neznáme
Poruchy imunitného systému	precitlivosť	neznáme
Poruchy nervového systému	hypestézia	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	atrofia svalov	neznáme

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Je možné predpokladať, že nadmerné dávky botulínového toxínu budú vyvolávať nervovosvalovú slabosť s rôznymi príznakmi. Môže byť potrebná podpora dýchania, kedy nadmerné dávky vyvolajú paralýzu dýchacích svalov. V prípade predávkovania má lekár u pacienta sledovať príznaky nadmernej svalovej slabosti alebo svalovej paralýzy. Ak je to nevyhnutné, má sa začať symptomatická liečba.

Príznaky predávkovania sa nemusia prejaviť okamžite po podaní injekcie.

U pacientov s príznakmi otravy botulínovým toxínom typu A (napr. kombinácia svalovej slabosti, ptózy, diplopie, problémov s prehĺtaním a rečou alebo parézy dýchacích svalov) sa má zvažiť hospitalizácia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: myoelaxanciá, iné periférne pôsobiace myorelaxanciá  
ATC kód: M03AX01

Hlavný farmakodynamický účinok botulínového toxínu typu A spočíva v chemickej denervácii ošetrovaného svalu, čo má za následok merateľný pokles združeného akčného potenciálu svalu, čo spôsobuje lokalizované zníženie alebo paralýzu svalovej aktivity.

Botulínový toxín typu A je svalové relaxans, ktoré dočasne oslabuje aktivitu svalov. Po podaní injekcie botulínový toxín typu A blokuje transport neurotransmiteru acetylcholínu cez nervovosvalové prepojenia nachádzajúce sa medzi nervovým zakončením a svalovým vláknom. Mechanizmus účinku botulínového toxínu typu A zahŕňa štyri hlavné štádiá, pričom všetky musia správne fungovať, aby sa účinok prejavil. Účinok má za následok zastavenie svalovej kontrakcie cieľových svalov. Účinok pretrváva až do obnovy spojenia a obnovy svalovej aktivity.

### **Klinické údaje**

Počas klinického vývoja lieku Azzalure bolo do rôznych klinických skúšaní zaradených viac ako 4 500 pacientov a približne 3 800 pacientov bolo vystavených lieku Azzalure.

### ***Glabeľárne vrásky***

V klinických štúdiách bolo 2 032 pacientov so stredne veľkými až veľkými glabeľárnymi vráskami liečených odporúčanou dávkou 50 Speywood jednotiek. Z toho 305 pacientov bolo liečených dávkou 50 U v dvoch pivotných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách fázy III a 1 200 bolo liečených dávkou 50 U v dlhodobej nezaslepenej štúdii fázy III s opakovanou dávkou. Ostatní pacienti boli liečení v podporných štúdiách a v štúdiách skúmajúcich dávkou.

Medián času do nástupu odpovede bol 2 ž 3 dni po liečbe, pričom maximálny účinok sa pozoroval v 30. dni. V obidvoch pivotných placebom kontrolovaných štúdiách fázy III injekcie lieku Azzalure významne znížili závažnosť glabeľárnych vrások až na 4 mesiace. V jednej z dvoch pivotných štúdií bol účinok významný aj po 5 mesiacoch.

Tridsať dní po injekcii hodnotenie skúšajúcimi ukázalo, že 90 % (273/305) pacientov odpovedalo na liečbu (nevykazovali žiadne alebo vykazovali mierne glabeľárne vrásky pri maximálnom zamračení) v porovnaní s 3 % (4/153) pacientov liečených placebom. V spomínanej štúdii päť mesiacov po injekcii 17 % (32/190) pacientov liečených liekom Azzalure stále odpovedalo na liečbu v porovnaní s 1 % (1/92) pacientov liečených placebom. Pri samohodnotení pacientov pri maximálnom zamračení po 30 dňoch bola miera odpovede 82 % (251/305) u pacientov liečených liekom Azzalure a 6 % (9/153) u pacientov liečených placebom. Podiel pacientov, ktorí vykazovali dvojitú zlepšenie podľa hodnotenia skúšajúcim pri maximálnom zamračení, bol 77 % (79/103) v jednej pivotnej štúdii, v ktorej sa toto zlepšenie hodnotilo.

Podskupina 177 pacientov mala pred liečbou stredne veľké alebo veľké glabeľárne vrásky v pokoji. V hodnotení tejto populácie skúšajúcimi 30 dní po liečbe sa preukázalo, že 71 % (125/177) pacientov liečených liekom Azzalure sa považovalo za pacientov s odpoveďou na liečbu oproti 10 % (8/78) pacientom liečených placebom.

V dlhodobej otvorenej štúdii opakovanej dávky sa preukázalo, že medián času do nástupu odpovede 3 dni pretrvával počas opakovaných cyklov dávky. Miera odpovede pri maximálnom zamračení, ktorú určoval skúšajúci na 30. deň, pretrvávala počas opakovaných cyklov (pohybovala sa v rozmedzí 80 % a 91 % počas 5 cyklov). Miera pacientov s odpoveďou v pokoji počas cyklov s opakovanou dávkou sa tiež zhodovala so štúdiami s jednou dávkou, pričom 56 % až 74 % pacientov liečených liekom Azzalure bolo považovaných skúšajúcim za pacientov s odpoveďou 30 dní po liečbe. Žiaden z klinických koncových ukazovateľov nezahŕňal objektívne hodnotenie psychologického vplyvu.

## **Bočné vejárikovité vrásky**

V klinických štúdiách bolo 308 pacientov so stredne závažnými až závažnými bočnými vejárikovitými vráskami pri maximálnom úsmeve ošetrených odporúčanou dávkou 30 Speywood jednotiek na každej strane v dvojito zaslepených štúdiách. Z týchto pacientov, 252 bolo liečených v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii fázy III a 56 pacientov bolo liečených v dvojito zaslepenej štúdii fázy II zameranej na dávku.

V štúdii fázy III injekcie lieku Azzalure významne znižovali závažnosť bočných vejárikovitých vrások v porovnaní s placebom ( $p \leq 0,001$ ) v 4., 8. a 12. týždni (hodnotené skúšajúcimi pri maximálnom úsmeve). Pri hodnotení spokojnosti s výskytom bočných vejárikovitých vrások pacientom, bol štatisticky významný rozdiel medzi liekom Azzalure a placebom ( $p \leq 0,010$ ) v prospech lieku Azzalure v 4., 8., 12. a v 16. týždni.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol 4 týždne po injekcii: hodnotenie skúšajúcimi preukázalo, že 47,2 % (119/252) pacientov reagovalo na liečbu (vykazovali mierne alebo žiadne bočné vejárikovité vrásky pri maximálnom úsmeve), v porovnaní s 7,2 % (6/83) pacientov používajúcich placebo.

V *post-hoc* analýze v rovnakom časovom okamihu, 4 týždne po injekcii, 75 % (189/252) pacientov liečených liekom Azzalure malo minimálne jedноступňové zlepšenie pri maximálnom úsmeve, v porovnaní s iba 19 % (16/83) pacientov liečených placebom.

Celkovo 315 pacientov vstúpilo do otvorenej predĺženej fázy štúdie fázy III, v ktorej mohli podstúpiť liečbu súčasne pre bočné vejárikovité vrásky aj pre glabelárne vrásky.

Pacienti liečení liekom Azzalure v dvojito zaslepenej a otvorenej štúdii fázy III dostali medián 3 ošetrení bočných vejárikovitých vrások. Medián intervalu medzi injekciami pri bočných vejárikovitých vráskach, ktorý bol do značnej miery určený návrhom protokolu, sa pohyboval v rozmedzí 85 až 108 dní. Výsledky preukázali, že účinok pri opakovaných ošetreniach pretrváva počas jedného roka. Miere spokojnosti pacientov v 4., 16. a 52. týždni po prvom ošetrení liekom Azzalure preukazujú, že 165 z 252 pacientov (65,5 %) bolo veľmi spokojných alebo spokojných so zvlhľadom ich bočných vejárikovitých vrások.

V 16. týždni, 4 týždne buď po druhom ošetrení liekom Azzalure u tých, ktorí boli v randomizovanej skupine s liekom Azzalure v časti A alebo po prvom ošetrení u tých, ktorí boli v randomizovanej skupine s placebom, bol pomer veľmi spokojných alebo spokojných účastníkov 233/262 (89,0 %). V 52. týždni, kedy pacienti mohli mať za sebou už päť cyklov liečby liekom Azzalure, pričom posledný cyklus bol v 48. týždni, bol pomer veľmi spokojných / spokojných účastníkov 255/288 (84,7 %).

Po podaní opakovaných ošetrení liekom Azzalure počas jedného roka sa neobjavil žiaden pacient s pozitívnym výsledkom testu na protilátky neutralizujúce toxín.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neočakáva sa, že liek Azzalure bude po i.m. injekcii v odporúčanej dávke prítomný v merateľných hladinách v periférnej krvi. Preto sa farmakokinetické štúdium s liekom Azzalure neuskutočnili.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V reprodukčných štúdiách u potkanov a králikov sa pozorovala závažná maternotoxicita spojená so stratami uhniedených oplodnených vajícok pri vysokých dávkach. V dávkach zodpovedajúcich 60- až 100-násobku odporúčanej dávky pre ľudí (50 U) u králikov a potkanov sa nepozorovala žiadna embryofetálna toxicita. U týchto druhov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. U potkanov sa pri vysokých dávkach znížila fertilita samcov a samíc v dôsledku zníženého párenia sekundárne k svalovej paralýze.



V štúdiu chronickej toxicity uskutočnenej u potkanov sa neobjavil žiaden náznak systémovej toxicity v dávkach zodpovedajúcich 75-násobku odporúčanej dávky (50 U) rozdelenej rovnomerne medzi pravý a ľavý sedací sval.

Štúdie akútnej toxicity, chronickej toxicity a lokálnej znášateľnosti v mieste podania injekcie nepreukázali nezvyčajné nežiaduce lokálne alebo systémové účinky v klinicky významných hladinách dávky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Ľudský albumín 200 g/l  
monohydrát laktózy

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

Rekonštituovaný roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 24 hodín pri 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď, s výnimkou ak spôsob prípravy lieku vopred vylučuje riziká mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania rekonštituovaného roztoku zodpovedá používateľ.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

125 Speywood jednotiek v prášku v injekčnej liekovke (sklo typu I), so zátkou (halobutylovou) a tesnením (hliníkovým).

Veľkosť balenia s 1 alebo 2 injekčnými liekovkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sa majú prísne dodržiavať.

Rekonštitúcia sa má vykonať v súlade s pravidlami správnej praxe, obzvlášť s ohľadom na aseptický postup práce.

Azzalure sa musí rekonštituovať injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Ako je uvedené v tabuľke riedenia nižšie, požadované množstvo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) musí byť natiahnuté do injekčnej striekačky za účelom získania rekonštituovaného číreho a bezfarebného roztoku s nasledujúcou koncentráciou:

Objem rozpúšťadla pridaného (0,9 % roztok chloridu sodného) do 125 U injekčnej liekovky	Výsledná dávka
0,63 ml	10 U na 0,05 ml
1,25 ml	10 U na 0,1 ml

Presné odmeranie 0,63 ml alebo 1,25 ml sa môže dosiahnuť pomocou injekčnej striekačky, kalibrovanej na 0,1 ml a 0,01 ml dieliky.

#### ODPORÚČANIA NA LIKVIDÁCIU KONTAMINOVANÉHO MATERIÁLU

Nespotrebovaný rekonštituovaný liek Azzalure (v injekčnej liekovke alebo v injekčnej striekačke) sa má okamžite po použití a pred likvidáciou inaktivovať 2 ml roztoku chlórnanu sodného nariedeného na 0,55 % alebo 1 % (Dakinov roztok).

Použitie injekčné liekovky, injekčné striekačky a pomôcky sa nemajú vyprázdniť a musia sa odhodiť do príslušných nádob a zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

#### ODPORÚČANIA PRI VÝSKYTE AKEJKOL'VEK NEHODY POČAS ZAOBCHÁDZANIA S BOTULÍNOVÝM TOXÍNOM

- Akýkoľvek vyliaty roztok sa musí poutierať: buď pomocou absorbujúceho materiálu napusteného roztokom chlórnanu sodného (bielidlo) v prípade prášku alebo suchým absorbujúcim materiálom v prípade rekonštituovaného lieku.
- Kontaminované povrchy sa majú vyčistiť pomocou absorbujúceho materiálu napusteného roztokom chlórnanu sodného (bielidlo) a potom vysušiť.
- Ak je injekčná liekovka rozbitá, postupujte tak, ako je to uvedené vyššie, opatrným pozbieraním kúskov rozbitého skla a poutieraním lieku tak, aby ste sa vyhli porezaniu kože úlomkami.
- Ak príde liek do kontaktu s kožou, umyte postihnuté miesto roztokom chlórnanu sodného (bielidlo) a následne opláchnite veľkým množstvom vody.
- Ak sa liek dostane do kontaktu s očami, dôkladne ich vypláchnite veľkým množstvom vody alebo roztokom na výplach očí.
- Ak sa liek dostane do kontaktu s ranou, reznou ranou alebo porušenou kožou, miesto dôkladne opláchnite veľkým množstvom vody a vykonajte príslušné liečebné kroky podľa podanej dávky.

Tieto pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu sa majú prísne dodržiavať.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Ipsen Pharma  
65 Quai Georges Gorse  
92 100 Boulogne–Billancourt  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

63/0115/10-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26.februára 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. decembra 2014

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022