

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Azzalure 125 unități Speywood pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Toxină botulinică de tip A *. Cantitate corespunzătoare la 125 unități Speywood (U)** pentru un flacon.

*Complex toxină *Clostridium botulinum* de tip A – hemaglutinină

**Unitățile Speywood ale Azzalure sunt specifice preparatului și nu sunt interschimbabile cu alte medicamente care conțin toxină botulinică.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulberea este albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Azzalure este indicat pentru îmbunătățirea temporară a aspectului ridurilor glabulare moderate până la severe

- (riduri verticale între sprâncene) observate în momentul încruntării maxime și/sau
- a ridurilor comisurii palpebrale laterale (riduri de tip „laba găștei”) observate atunci când se zâmbește larg

la pacienții adulți sub 65 de ani, atunci când severitatea acestor riduri are un impact psihologic semnificativ asupra pacientului.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Unitățile de toxină botulinică sunt diferite în funcție de medicament. Unitățile Speywood ale Azzalure sunt specifice medicamentului și nu sunt interschimbabile cu alte medicamente care conțin toxină botulinică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Azzalure la persoanele cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Utilizarea Azzalure nu este recomandată la subiecții cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare:

Azzalure trebuie administrat numai de către medici cu calificări și experiență corespunzătoare în acest tratament și care dispun de echipamentul necesar.

Odată reconstituit, Azzalure trebuie utilizat numai pentru tratamentul unui singur pacient, în timpul unei singure sesiuni.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

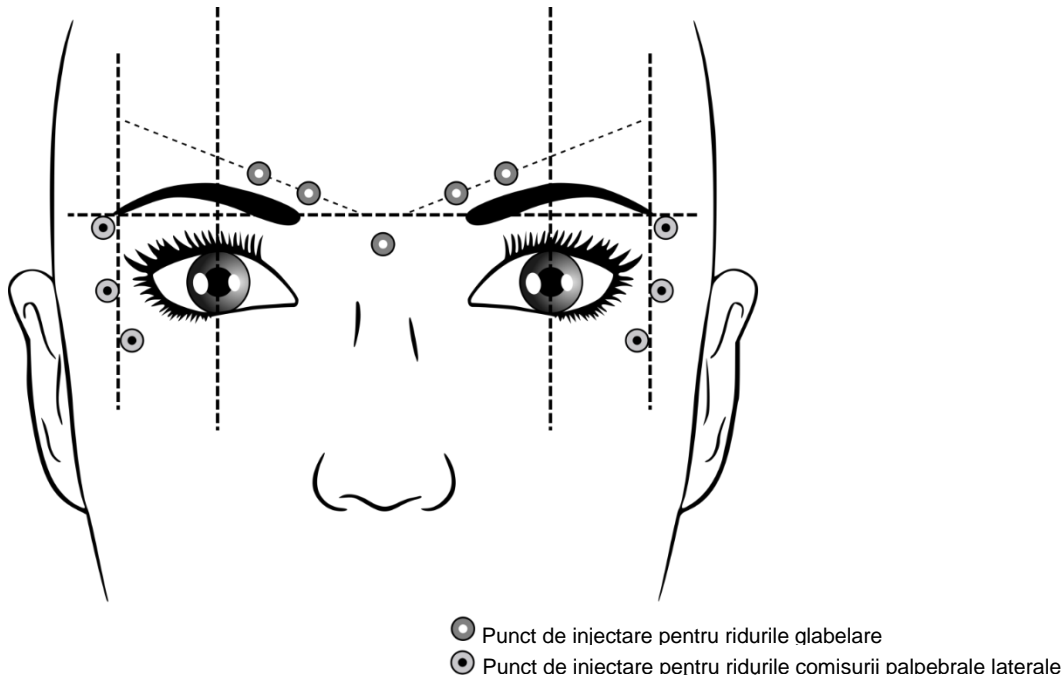
Îndepărtați orice machiaj și dezinfectați pielea cu un antiseptic local.

Injecțiile intramusculare trebuie efectuate cu ajutorul unui ac steril de calibrul adecvat.

Intervalul de tratament depinde de răspunsul individual al pacientului după evaluare.

Intervalul de tratament cu Azzalure nu trebuie să fie mai frecvent decât o dată la trei luni.

Punctele de injecție recomandate pentru ridurile glabulare și pentru ridurile comisurii palpebrale laterale sunt descrise în continuare:



Riduri glabulare

Doza recomandată este de 50 de unități Speywood de Azzalure care se împart în 5 puncte de injecție, 10 unități Speywood se administrează intramuscular, în unghiuri drepte față de piele, în fiecare dintre cele 5 puncte: 2 injecții în fiecare mușchi *corugator* și una în mușchiul *procerus* în apropierea unghiului nazofrontal, așa cum se arată mai sus.

Reperle anatomice pot fi identificate mai ușor dacă sunt observate și palpate în momentul încruntării maxime. Înainte de injecție, plasați ferm degetul mare sau arătătorul sub marginea orbitală pentru a preveni extravazarea sub marginea orbitală. Acul trebuie să fie îndreptat în sus și medial în timpul injecției. Pentru a reduce riscul de ptoză, evitați injecțiile în apropierea mușchiului *ridicător al pleoapei superioare (levator palpebrae superioris)*, în special la pacienții cu complexe ale mușchilor depresori ai sprâncenelor (*depressor supercilii*) bine evidențiate. Injecțiile în mușchiul corugator trebuie făcute în partea centrală a acestui mușchi, la cel puțin 1 cm deasupra marginii orbitale.

În studiile clinice, s-a demonstrat un efect optim în cazul ridurilor glabulare timp de până la 4 luni după injecție. Unii pacienți încă răspundeau la 5 luni (vezi pct. 5.1).

Riduri ale comisurii palpebrale laterale

Doza recomandată pentru fiecare parte este de 30 de unități Speywood de Azzalure care se împart în 3 puncte de injectare, 10 unități Speywood se administrează intramuscular, în fiecare punct de injectare. Injectarea trebuie să fie laterală (unghi de 20-30°) față de piele și foarte superficială. Toate punctele de injectare trebuie să fie situate în partea externă a mușchiului *orbicular al ochiului* și suficient de departe de marginea orbitală (aproximativ 1-2 cm), așa cum se arată mai sus.

Reperetele anatomice pot fi mai ușor de identificat dacă sunt observate și palpate atunci când se zâmbește larg. Trebuie manifestată precauție pentru a se evita injectarea mușchilor *zigomatic mare/mic* în scopul prevenirii căderii laterale a gurii și a zâmbetului asimetric.

Informații generale

În caz de eșec al tratamentului sau de diminuare a efectului în urma unor injecții repetate, trebuie utilizate metode de tratament alternative. În caz de eșec al tratamentului după prima ședință de tratament, pot fi luate în considerare următoarele abordări:

- Analiza cauzelor eșecului, de exemplu, injectarea în alți mușchi decât cei indicați, tehnica de injectare necorespunzătoare și formarea de anticorpi neutralizanți ai toxinei;
- Reevaluarea relevanței tratamentului cu toxină botulinică de tip A.

Eficacitatea și siguranța injecțiilor repetate de Azzalure au fost evaluate în cazul ridurilor glabulare până la 24 de luni și până la 8 cicluri de tratament repetat și pentru ridurile comisurii palpebrale laterale până la 12 luni și până la 5 cicluri de tratament repetat.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Prezența unei infecții la locurile de injectare propuse;
- Prezența miasteniei gravis, a sindromului Eaton Lambert sau a sclerozei laterale amiotrofice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie manifestată precauție pentru a se asigura că Azzalure nu este injectat într-un vas de sânge.

Tulburări neuromusculare preexistente

Azzalure trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc sau cu dovezi clinice de transmitere neuro-musculară defectuoasă marcată. Astfel de pacienți pot avea o sensibilitate crescută la medicamente precum Azzalure, ceea ce poate duce la o slăbiciune musculară excesivă.

Injectarea de Azzalure nu este recomandată la pacienții cu antecedente de disfagie și aspirație.

Răspândirea locală și la distanță a efectului toxinei

În cazul toxinei botulinice, au fost raportate foarte rar reacții adverse, posibil asociate cu răspândirea toxinei la distanță de locul de administrare. Pacienții tratați cu doze terapeutice pot manifesta o slăbiciune musculară exagerată. Dificultățile de deglutiție și respiratorii sunt grave și pot conduce la deces.

Pacienții sau îngrijitorii trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală în cazul în care apar dificultăți de deglutiție, de vorbire sau respiratorii.

Doza și frecvența de administrare recomandate pentru Azzalure nu trebuie depășite.

Este esențial de a studia anatomia facială a pacientului înainte de a administra Azzalure. Trebuie luate în considerare asimetria facială, ptoza, chalazodermia excesivă, cicatricile și orice alte modificări ale acestei anatomii, ca urmare a intervențiilor chirurgicale anterioare.

Trebuie manifestată prudență atunci când Azzalure este utilizat în prezența inflamației la locul (locurile) de injectare propus(e) sau când mușchiul vizat prezintă slăbiciune excesivă sau atrofie.

Ca în cazul tuturor injecțiilor intramusculare, tratamentul cu Azzalure nu este recomandat la pacienții care au un timp de sângerare prelungit.

A fost raportată uscăciune a ochilor în cazul utilizării Azzalure în tratamentul ridurilor glabelare și al ridurilor comisurii palpebrale laterale (vezi pct. 4.8). În cazul utilizării toxinelor botulinice, inclusiv Azzalure, pot apărea producția redusă de lacrimi, reducerea clipitului și tulburări corneene.

Formarea de anticorpi

Injecțiile la intervale mai frecvente sau la doze mai mari pot crește riscul de formare de anticorpi împotriva toxinei botulinice. Din punct de vedere clinic, formarea de anticorpi neutralizanți poate reduce eficacitatea tratamentului ulterior.

Unitățile de toxină botulinică nu sunt interschimbabile de la un medicament la altul. Dozele recomandate în unitățile Speywood sunt diferite față de alte preparate de toxină botulinică.

Este obligatoriu ca Azzalure să fie utilizat pentru tratamentul unui singur pacient, în timpul unei singure sesiuni. Excesul de medicament nefolosit trebuie eliminat conform detaliilor prezentate la pct. 6.6. Trebuie luate măsuri de precauție speciale pentru prepararea și administrarea medicamentului, precum și pentru inactivarea și eliminarea soluției rămase neutilizate (vezi pct. 6.6).

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul concomitent cu Azzalure și aminoglicozide sau alte medicamente care interferează cu transmiterea neuromusculară (de exemplu, medicamente de tip curare) trebuie utilizat cu prudență, deoarece efectul toxinei botulinice de tip A poate fi potențat.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu s-au raportat alte interacțiuni cu semnificație clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Azzalure nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Nu există date suficiente privind utilizarea toxinei botulinice de tip A la femeile gravide. Studiile efectuate la animal au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere la utilizarea în doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru oameni este necunoscut.

Alăptarea

Nu există informații cu privire la faptul dacă Azzalure este excretat în laptele uman. Utilizarea de Azzalure în timpul alăptării nu poate fi recomandată.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectul utilizării Azzalure asupra fertilității. Nu există dovezi ale unui efect direct al Azzalure asupra fertilității în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Azzalure are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Există un risc potențial de slăbiciune musculară localizată, tulburări de vedere sau astenie legate de utilizarea acestui medicament, care pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Aproximativ 3 800 de pacienți au fost expuși la Azzalure în cadrul diferitelor studii clinice.

Pe baza studiilor clinice controlate cu placebo, ratele observate ale reacțiilor adverse după prima injecție cu Azzalure au fost de 22,3 % pentru tratamentul ridurilor glabelare (16,6 % pentru placebo) și de 6,2 % pentru tratamentul ridurilor comisurii palpebrale laterale (2,9 % pentru placebo). Cele mai multe dintre aceste evenimente au fost de severitate ușoară până la moderată și reversibile.

Cele mai frecvente reacții adverse au fost cefaleea și reacțiile la locul de injectare pentru ridurile glabelare și cefaleea, reacțiile la locul de injectare și edemul pleoapei pentru ridurile comisurii palpebrale laterale. În general, reacțiile legate de tratament/tehnica de injectare au apărut în prima săptămână după injectare și au fost tranzitorii. Incidența reacțiilor legate de tratament/tehnica de injectare a scăzut pe parcursul ciclurilor repetate. Reacțiile adverse pot fi legate de substanța activă, de procedura de injectare sau de o combinație a celor două.

Profilul de siguranță al Azzalure pentru tratamentul concomitent al ridurilor glabelare și al ridurilor comisurii palpebrale laterale a fost evaluat în partea deschisă a studiului de fază III; natura și frecvența reacțiilor adverse au fost comparabile cu cele observate atunci când pacienții au fost tratați pentru indicațiile individuale.

Frecvența reacțiilor adverse este clasificată după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Pentru ridurile glabelare:

Tulburări ale sistemului nervos	<u>Foarte frecvente</u> Cefalee <u>Frecvente</u> Pareză facială temporară (datorată parezei temporare a mușchilor faciali în apropierea locurilor de injectare, descrie predominant pareza sprâncenelor) <u>Mai puțin frecvente</u> Amețeală
Tulburări oculare	<u>Frecvente</u> Astenoopie, ptoza pleoapelor, edemul pleoapelor, lăcrimare crescută, ochi uscați, zvâcniri ale mușchilor (zvâcniri ale mușchilor din jurul ochilor) <u>Mai puțin frecvente</u> Tulburări vizuale, vedere încețoșată, diplopie <u>Rare</u> Tulburare de mișcare a globului ocular
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Mai puțin frecvente</u> Prurit, erupție cutanată <u>Rare</u> Urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Reacții la locul de injectare (de exemplu, eritem, edem, iritație, erupție cutanată, prurit, parestezii, durere, disconfort, înțepături și hematom)
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Mai puțin frecvente</u> Hipersensibilitate

Pentru ridurile comisurii palpebrale laterale:

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente</u> Cefalee

	Pareză facială temporară (pareză temporară a mușchilor faciali în apropierea locurilor de injectare)
Tulburări oculare	<u>Frecvente</u> Edem al pleoapelor Ptoză a pleoapelor <u>Mai puțin frecvente</u> Ochi uscați
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Frecvente</u> Reacții la locul de injectare (de exemplu, hematom, prurit și edem)

În cazul toxinei botulinice, au fost raportate foarte rar reacții adverse care rezultă din distribuirea efectelor toxinei în zone îndepărtate de locul de injectare (slăbiciune musculară excesivă, disfagie, pneumonie prin aspirație cu evoluție letală în unele cazuri) (vezi pct. 4.4).

Date după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament	Frecvență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, oboseală, simptome asemănătoare gripei	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Hipoestezie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Atrofie musculară	Cu frecvență necunoscută

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Dozele excesive de toxină botulinică pot produce slăbiciune neuromusculară, cu o varietate de simptome. Poate fi necesară asistență respiratorie în cazul în care dozele excesive provoacă paralizia mușchilor respiratori. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat medical pentru simptome de slăbiciune musculară excesivă sau paralizie musculară. Dacă este necesar, trebuie inițiat un tratament simptomatic.

Simptomele supradozajului pot să nu se manifeste imediat după injectare.

Trebuie luată în considerare spitalizarea în cazul pacienților care prezintă simptome de intoxicație cu toxină botulinică de tip A (de exemplu, o combinație de slăbiciune musculară, ptoză, diplopie, tulburări de deglutiție și vorbire sau pareză a mușchilor respiratori).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte miorelaxante, agenți cu acțiune periferică, codul ATC: M03AX01

Principalul efect farmacodinamic al toxinei *Clostridium botulinum* de tip A se datorează denervării chimice a mușchiului tratat, având ca rezultat o scădere semnificativă a potențialului muscular compus, cauzând o reducere localizată sau o paralizie a activității musculare.

Toxina botulinică de tip A este un relaxant muscular care reduce temporar activitatea mușchilor. După injectare, toxina botulinică de tip A funcționează prin blocarea transportului neurotransmițătorului acetilcolină la nivelul joncțiunii neuromusculare, care este situată între terminația nervoasă și fibra musculară. Modul de acțiune al toxinei botulinice de tip A implică patru etape principale, care trebuie să funcționeze corect pentru ca activitatea să aibă loc. Acțiunea are ca rezultat oprirea contracției mușchilor vizați. Acest efect durează perioade susținute, până când își revine joncțiunea și activitatea musculară se reia.

Date clinice

În timpul dezvoltării clinice a Azzalure, peste 4 500 de pacienți au fost incluși în diferite studii clinice și aproximativ 3 800 de pacienți au fost expuși acțiunii Azzalure.

Riduri glabelare

În cadrul studiilor clinice, 2 032 de pacienți cu riduri glabelare moderate până la severe au fost tratați cu doza recomandată de 50 de unități Speywood. Dintre aceștia, 305 au fost tratați cu 50 U în două studii pivot de fază III, dublu-orb, controlate cu placebo și 1 200 au fost tratați cu 50 U într-un studiu deschis de fază III, pe termen lung, cu doze repetate. Restul pacienților au fost tratați în cadrul unor studii suplimentare și de dozare.

Mediana de timp până la apariția răspunsului a fost de 2-3 zile după tratament, efectul maxim fiind observat în ziua 30. În ambele studii pivot de fază III, controlate cu placebo, injecțiile Azzalure au redus semnificativ severitatea ridurilor glabelare timp de până la 4 luni. Într-unul dintre cele două studii pivot, efectul a fost semnificativ chiar și după 5 luni.

La treizeci de zile de la injectare, evaluarea investigatorilor a arătat că 90 % (273/305) dintre pacienți au răspuns la tratament (nu prezentau riduri glabelare sau prezentau riduri glabelare ușoare în momentul încruntării maxime), comparativ cu 3 % (4/153) dintre pacienții tratați cu placebo. La cinci luni de la injectare, 17 % (32/190) dintre pacienții tratați cu Azzalure încă răspundeau la tratament, comparativ cu 1 % (1/92) dintre pacienții tratați cu placebo din studiul respectiv. Propria evaluare a pacienților în momentul încruntării maxime după treizeci de zile a dat o rată de răspuns de 82 % (251/305) pentru cei tratați cu Azzalure și de 6 % (9/153) pentru cei tratați cu placebo. Proporția de pacienți care au prezentat o ameliorare de două grade conform evaluării investigatorului în momentul încruntării maxime a fost de 77 % (79/103) în singurul studiu pivot de fază III în care a fost evaluat acest aspect.

Un subgrup de 177 de pacienți avea riduri glabelare moderate sau severe în repaus înainte de tratament. Evaluarea de către investigatori a acestei populații, la treizeci de zile după tratament, a arătat că 71 % (125/177) dintre pacienții tratați cu Azzalure au răspuns la tratament față de 10 % (8/78) dintre pacienții tratați cu placebo.

Studiul deschis, cu doze repetate, pe termen lung a arătat că mediana de timp până la apariția răspunsului de 3 zile s-a menținut pe parcursul ciclurilor de doze repetate. Rata de răspuns în momentul încruntării maxime, determinată de investigator în ziua 30, s-a menținut pe parcursul ciclurilor repetate (între 80 % și 91 % pe parcursul celor 5 cicluri). Rata de răspuns în repaus pe parcursul ciclurilor cu doze repetate a fost, de asemenea, în concordanță cu studiile cu doză unică, 56 % până la 74 % dintre pacienții tratați cu Azzalure fiind considerați de către investigatori că au răspuns la tratament la treizeci de zile după injectare.

Riduri ale comisurii palpebrale laterale

În cadrul studiilor clinice, 308 pacienți cu riduri ale comisurii palpebrale laterale moderate până la severe atunci când se zâmbește larg, au fost tratați cu doza recomandată de 30 de unități Speywood pentru fiecare parte în studiile dublu-orb. Dintre aceștia, 252 au fost tratați într-un studiu de fază III, dublu-orb, controlat cu placebo și 56 de pacienți au fost tratați într-un studiu de dozare de fază II, dublu-orb.

În cadrul studiului de fază III, injecțiile cu Azzalure au redus semnificativ severitatea ridurilor comisurii palpebrale laterale în comparație cu placebo ($p \leq 0,001$) la 4, 8 și 12 săptămâni (evaluate de către investigatori atunci când se zâmbește larg). În ceea ce privește evaluarea satisfacției subiecților cu privire la aspectul ridurilor comisurii palpebrale laterale, a existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între Azzalure și placebo ($p \leq 0,010$) în favoarea Azzalure la 4, 8, 12 și 16 săptămâni.

Principalul criteriu de evaluare a eficacității a fost la 4 săptămâni de la injectare: evaluarea investigatorilor a arătat că 47,2 % (119/252) dintre pacienți au răspuns la tratament (nu prezentau riduri ale comisurii palpebrale laterale sau prezentau riduri ușoare atunci când se zâmbește larg), comparativ cu 7,2 % (6/83) dintre pacienții tratați cu placebo.

Într-o analiză *post-hoc*, la același moment de timp, la 4 săptămâni de la injectare, 75 % (189/252) dintre pacienții tratați cu Azzalure au avut cel puțin 1 grad de îmbunătățire atunci când se zâmbește larg, comparativ cu doar 19 % (16/83) dintre subiecții tratați cu placebo.

În total, 315 subiecți au intrat în faza de extensie deschisă a studiului de fază III, în care au putut fi tratați concomitent atât pentru ridurile comisurii palpebrale laterale, cât și pentru ridurile glabelare.

Mediana de tratamente pentru pacienții tratați cu Azzalure în fazele dublu-orb și deschisă ale fazei III pentru ridurile comisurii palpebrale laterale a fost egală cu 3. Intervalul median între injecții pentru ridurile comisurii palpebrale laterale, care a fost determinat în mare măsură de designul protocolului, a variat între 85 și 108 zile. Rezultatele au arătat că eficacitatea se menține cu tratamente repetate pe o perioadă de un an. Nivelurile de satisfacție ale pacienților la săptămânile 4, 16 și 52 arată că, după primul tratament cu Azzalure, 165/252 de subiecți (65,5 %) au fost fie foarte mulțumiți, fie mulțumiți de aspectul ridurilor comisurii palpebrale laterale.

În săptămâna 16, la 4 săptămâni după un al doilea tratament cu Azzalure pentru cei randomizați cu Azzalure în partea A sau după primul tratament pentru cei randomizați cu placebo, proporția celor care s-au declarat foarte mulțumiți sau mulțumiți a fost de 233/262 (89,0 %). În săptămâna 52, când subiecții puteau avea până la cinci cicluri de tratament cu Azzalure, ultimul fiind în săptămâna 48, proporția de subiecți foarte mulțumiți/satisfăcuți a fost de 255/288 (84,7 %).

Niciun pacient nu a fost testat pozitiv pentru anticorpi neutralizanți ai toxinei după ce a primit tratamente repetate cu Azzalure timp de un an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este de așteptat ca Azzalure să fie prezent în sângele periferic la niveluri măsurabile în urma unei injecții intramusculare la doza recomandată. Prin urmare, nu au fost efectuate studii farmacocinetice cu Azzalure.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de reproducere la șobolan și iepure, la doze mari s-a observat o toxicitate maternă severă asociată cu pierderi de implantare. La doze care depășesc de 60 până la 100 de ori doza recomandată pentru om (50 U) la iepure și, respectiv, șobolan, nu s-a observat toxicitate embriofetală. Nu s-au observat efecte teratogene la aceste specii. La șobolan, fertilitatea masculilor și a femelelor a fost scăzută din cauza împerecherii reduse secundare paraliziei musculare la doze mari.

Într-un studiu de toxicitate cronică efectuat la șobolani, nu a existat niciun indiciu de toxicitate sistemică la doze care depășesc de 75 de ori doza recomandată la om (50 U) împărțite în mod egal între mușchii gluteali drept și stâng.

Studiile privind toxicitatea acută, toxicitatea cronică și toleranța locală la locul de injectare nu au evidențiat reacții adverse locale sau sistemice neobișnuite la valori ale dozelor relevante din punct de vedere clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Albumină umană 200 g/l.
Lactoză monohidrat.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Soluția reconstituită:

A fost demonstrată stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării pentru 24 de ore, la 2-8 °C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscurile de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat.

În cazul în care nu se utilizează imediat, durata și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

125 de unități Speywood sub formă de pulbere într-un flacon (sticlă de tip I), cu un dop (halobutilic) și un sigiliu (aluminiu).

Mărimi de ambalaj cu 1 flacon sau 2 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiunile de utilizare, manipulare și eliminare trebuie respectate cu strictețe.

Reconstituirea trebuie efectuată în conformitate cu normele de bună practică, în special în ceea ce privește asepsia.

Azzalure trebuie reconstituit cu o soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Conform tabelului de diluare de mai jos, cantitatea dorită de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) trebuie aspirată într-o seringă pentru a obține o soluție reconstituită limpede și incoloră la următoarea concentrație:

Cantitatea de solvent adăugată (soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 %) la un flacon de 125 U	Doza rezultată
0,63 ml	10 U per 0,05 ml
1,25 ml	10 U per 0,1 ml

Măsurarea precisă a 0,63 ml sau 1,25 ml poate fi realizată cu ajutorul unor seringi gradate în trepte de 0,1 ml și 0,01 ml.

RECOMANDĂRI PENTRU ELIMINAREA MATERIALELOR CONTAMINATE

Imediat după utilizare și înainte de eliminare, soluția Azzalure reconstituită neutilizată (din flacon și/sau seringă) trebuie inactivată, cu 2 ml soluție de hipoclorit de sodiu diluată la 0,55 sau 1% (soluție Dakin). Flacoanele, seringile și materialele utilizate nu trebuie golite și trebuie aruncate în containere adecvate și eliminate în conformitate cu reglementările locale.

RECOMANDĂRI ÎN CAZ DE ORICE INCIDENT ÎN TIMPUL MANIPULĂRII TOXINEI BOTULINICE

- Orice vărsare de medicament trebuie să fie ștersă: fie cu material absorbant impregnat cu o soluție de hipoclorit de sodiu (înălbitor) în cazul pulberii, fie cu material absorbant uscat în cazul medicamentului reconstituit.
- Suprafețele contaminate trebuie curățate cu ajutorul unui material absorbant impregnat cu o soluție de hipoclorit de sodiu (înălbitor), apoi uscate.
- În cazul în care un flacon s-a spart, se procedează așa cum s-a menționat mai sus, colectând cu atenție bucățile de sticlă spartă și ștergând medicamentul, evitând orice tăieturi ale pielii.
- În cazul în care medicamentul intră în contact cu pielea, se spală zona afectată cu o soluție de hipoclorit de sodiu (înălbitor), apoi se clătește cu apă din abundență.
- În cazul în care medicamentul intră în contact cu ochii, ochii se spală foarte bine cu multă apă sau cu o soluție oftalmică de curățare a ochilor.
- În cazul în care medicamentul intră în contact cu o leziune sau cu zone cutanate cu excoriații sau tăieturi, acestea se clătesc bine cu multă apă și se instituie măsurile medicale corespunzătoare, în funcție de doza injectată.

Aceste instrucțiuni de utilizare, manipulare și eliminare trebuie respectate cu strictețe.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IPSEN PHARMA
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15273/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024