

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Azzalure 125 Speywood jednotek prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Botulotoxin typ A* v množství odpovídajícím 125 Speywood jednotkám (U)** v jedné lahvičce

*Komplex *Clostridium botulinum* toxin A s hemaglutininem

**Speywood jednotky přípravku Azzalure jsou specifické pro tento přípravek a nejsou zaměnitelné s jinými přípravky obsahujícími botulotoxin.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok

Bílý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Azzalure je indikován k dočasnému zlepšení vzhledu středně závažných až závažných

- glabelárních linií (svislé linie mezi obočím) viditelných při maximálním zamračení a/nebo
- laterálních periorbitálních vrásek (vějířovité vrásky, tzv. crow's feet) viditelných při maximálním úsměvu

u dospělých pacientů do 65 let věku, jestliže závažnost těchto linií má důležitý psychologický dopad na pacienta.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Jednotky botulotoxinu se liší v závislosti na léčivém přípravku. Speywood jednotky léčivého přípravku Azzalure jsou pro tento přípravek specifické a nejsou zaměnitelné s jednotkami v jiných přípravcích obsahujících botulotoxin.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Azzalure u jedinců ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nedoporučuje se podávat přípravek Azzalure u jedinců do 18 let.

Způsob podání:

Azzalure má být podán pouze lékařem, který má odpovídající kvalifikaci a zkušenosti s touto léčbou a který má požadované vybavení.

Po naředění se má Azzalure použít k léčbě jednoho pacienta během jednoho sezení.

Instrukce pro rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním viz bod 6.6.

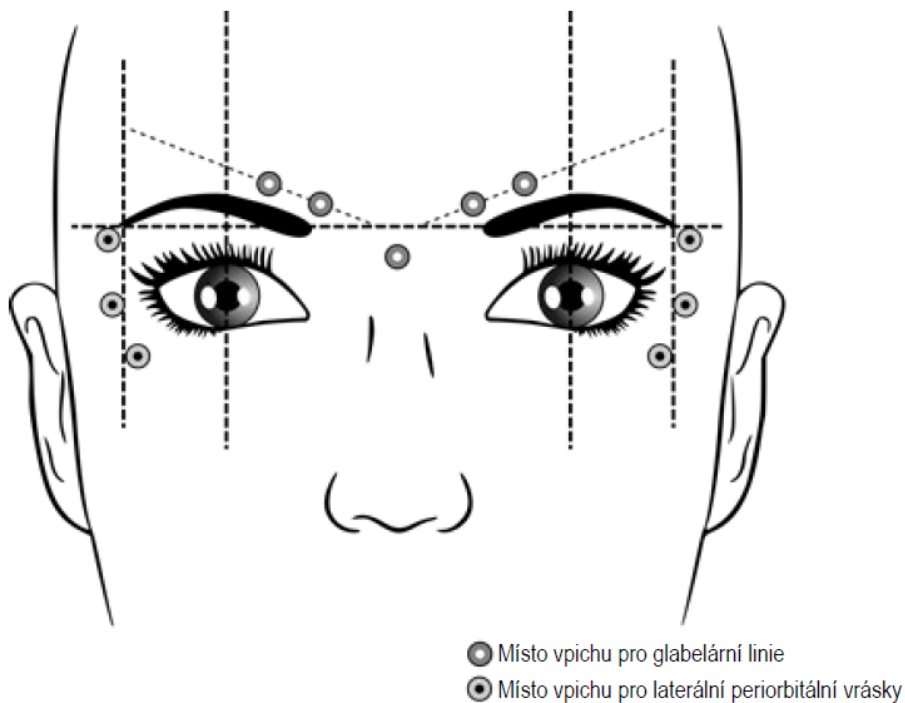
Odstraňte veškerý make-up a desinfikujte kůži lokálním antiseptikem.

Intramuskulární injekce se vpíchnou pomocí sterilní jehly o vhodném rozměru.

Léčebný interval závisí na individuální odpovědi pacienta po vyhodnocení dosavadní léčby.

Léčebný interval nemá být kratší než 3 měsíce.

Doporučená místa vpichu pro glabelární linie a laterální periorbitální vrásky jsou popsána níže:



Glabelární linie

Doporučená dávka je 50 Speywood jednotek přípravku Azzalure, rozdělená do 5 injekčních míst, 10 Speywood jednotek se podá intramuskulárně, kolmo do kůže, do každého z 5 míst: 2 injekce do každého musculus corrugator a jedna do *musculus procerus* poblíž nasofrontálního úhlu tak, jak je ukázáno výše:

Anatomické orientační body mohou být snáze identifikovatelné, pokud se sledují a palpují při maximálním zamračení. Před podáním přípravku umístěte palec nebo ukazovák pevně pod hranu orbity, aby se předešlo extravazaci pod orbitální hranu. Během injekce by jehla měla mířit nahoru a mediálně. Aby se předešlo riziku ptózy, vyvarujte se podání blízko *musculus levator palpebrae superioris*, zvláště u pacientů s výraznějšími depresory obočí (*depressor supercilii*). Injekce do *musculus corrugator* musí být podány do střední části tohoto svalu, alespoň 1 cm nad hranu orbity.

V klinických studiích byl optimální účinek u glabelárních linií prokázán až do 4 měsíců po podání. Někteří pacienti odpovídali na léčbu ještě v 5. měsíci (viz bod 5.1).

Laterální periorbitální vrásky

Doporučená dávka na každou stranu je 30 Speywood jednotek přípravku Azzalure, tato dávka má být rozdělena do 3 injekčních míst; do každého místa vpichu se má podat intramuskulárně 10 Speywood jednotek. Injekce má být podána laterálně (v úhlu 20-30°) ke kůži a velmi superficiálně. Všechna místa vpichu mají být do vnější části *musculus orbicularis oculi* a dostatečně daleko od okraje orbity (přibližně 1–2 cm), jak je naznačeno výše. Anatomické orientační body lze snadněji identifikovat pohledem a pohmatem při maximálním úsměvu. Je nutné věnovat pozornost tomu, aby se zabránilo injekci do *musculus zygomaticus major/minor*, aby nedošlo k poklesu koutku a vzniku asymetrického úsměvu.

Obecné informace

V případě selhání léčby nebo zmenšeného účinku po opakovaných podáních by se měla použít alternativní léčebná metoda. V případě selhání léčby po prvním léčebném sezení mohou být zváženy následující přístupy:

- Analýza příčin selhání, např. podání do nesprávných svalů, nevhodná injekční technika, tvorba toxin-neutralizujících protilátek;
- Znovuvyhodnocení relevance léčby botulotoxinem A.

Bezpečnost a účinnost opakovaných aplikací přípravku Azzalure byla hodnocena pro léčbu glabelárních linií po dobu maximálně 24 měsíců a 8 opakovaných léčebných cyklů a pro léčbu laterálních periorbitálních vrásek po dobu maximálně 12 měsíců a 5 opakovaných léčebných cyklů.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Přítomnost infekce v navrhovaných místech podání;
- Přítomnost myasthenia gravis, Lambert-Eatonova syndromu nebo amyotrofické laterální sklerózy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba věnovat pozornost tomu, aby přípravek Azzalure nebyl podán do krevní cévy.

Stávající neuromuskulární poruchy

Přípravek Azzalure má být podáván s opatrností u pacientů s rizikem nebo s klinickými známkami poruchy neuromuskulárního přenosu. Tito pacienti mohou mít na agens, který je v přípravku Azzalure, zvýšenou citlivost, která může vést k nadměrné svalové slabosti. Podání přípravku Azzalure se nedoporučuje u pacientů s anamnézou dysfagie a aspirace.

Lokální a vzdálené šíření účinku toxinu

Nežádoucí reakce pravděpodobně související s šířením botulotoxinu do míst vzdálených od místa podání byly hlášeny velmi vzácně. Pacienti léčení terapeutickými dávkami mohou pocítit zvýšenou svalovou slabost. Poruchy polykání a dýchání jsou závažné a mohou být příčinou smrti.

Pacienti nebo pečovatelé mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc v případě, že nastanou obtíže s polykáním, s řečí nebo s dýcháním.

Doporučená dávka a frekvence podání přípravku Azzalure nesmí být překročena. Před podáním přípravku Azzalure je nezbytné vyšetřit anatomii obličeje pacienta. Obličejová asymetrie, ptóza, nadměrná dermatochalásie, zjizvení a jakékoli změny anatomie, jako výsledek předchozí chirurgické intervence, mají být brány v úvahu. Opatrnosti je třeba, jestliže se Azzalure používá v přítomnosti zánětu v navrženém místě podání nebo pokud cílový sval vykazuje nadměrnou slabost nebo atrofii. Tak jako u všech intramuskulárních injekcí, léčba přípravkem Azzalure se nedoporučuje u pacientů, kteří mají prodlouženou dobu krvácivosti.

Při použití přípravku Azzalure k léčbě glabelárních linií a laterálních periorbitálních vrásek bylo hlášeno suché oko (viz bod 4.8). Při použití botulotoxinů včetně přípravku Azzalure se může objevit snížená tvorba slz, snížená četnost mrkání a poruchy rohovky.

Tvorba protilátek

Injekce v častějším intervalu nebo ve vyšší dávce mohou zvýšit riziko tvorby protilátek proti botulotoxinu. Klinicky může tvorba neutralizujících protilátek snížit účinnost následné léčby.

Jednotky botulotoxinu nejsou zaměnitelné mezi jednotlivými přípravky. Dávky doporučené ve Speywood jednotkách se liší od jiných přípravků obsahujících botulotoxin.

Přípravek Azzalure se může použít pouze pro léčbu jednoho pacienta během jednoho sezení. Zbytek nepoužitého přípravku se musí zlikvidovat tak, jak je uvedeno v bodě 6.6. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při přípravě a podání přípravku, jakož i při inaktivaci a likvidaci zbylého nepoužitého roztoku (viz bod 6.6).

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžná léčba přípravkem Azzalure a aminoglykosidy nebo jinými látkami interferujícími s neuromuskulárním přenosem (např. látky podobné kurare) má být podávána s opatrností, protože účinek botulotoxinu typu A může být umocněn. Nebyly provedeny žádné interakční studie. Nebyly hlášeny žádné jiné interakce s klinickým významem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Azzalure se nemá používat v těhotenství. Neexistují žádné adekvátní údaje o podávání botulotoxinu typu A těhotným ženám. Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka je neznámé.

Kojení

Není známo, zda je přípravek Azzalure vylučován do mateřského mléka. Použití přípravku Azzalure během kojení se nedoporučuje.

Fertilita

Klinické údaje týkající se účinku přípravku Azzalure na fertilitu nejsou k dispozici. Důkazy ze studií na zvířatech o přímém účinku přípravku Azzalure na fertilitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Azzalure má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Existuje potenciální riziko vzniku místní svalové slabosti, poruch zraku nebo astenie spojené s použitím tohoto přípravku, jež může dočasně narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přibližně 3800 pacientů bylo vystaveno působení přípravku Azzalure v různých klinických studiích.

V placebem kontrolovaných klinických studiích byly pozorovány následující četnosti výskytu nežádoucích účinků po první injekci přípravku Azzalure: 22,3 % při léčbě glabelárních linií (16,6 % ve skupině s placebem) a 6,2 % při léčbě laterálních periorbitálních vrásek (2,9 % ve skupině s placebem). Většina těchto příhod byla mírné až střední závažnosti a reverzibilní.

Nejčastěji se objevujícím souvisejícím nežádoucím účinkem byla při léčbě glabelárních linií bolest hlavy a reakce v místě vpichu a při léčbě laterálních periorbitálních vrásek bolest hlavy, reakce v místě vpichu a otok víčka. Obecně vzato se reakce související s léčbou/způsobem podání objevovaly během prvního týdne po aplikaci a byly přechodné. Incidence reakcí souvisejících s léčbou/způsobem podání klesala během opakovaných

cyklů. Nežádoucí účinky mohou být způsobeny léčivou látkou, injekční procedurou i kombinací obou příčin.

Bezpečnostní profil přípravku Azzalure při současné léčbě glabelárních linií a laterálních periorbitálních vrásek byl hodnocen v otevřené části studie fáze III; povaha a frekvence nežádoucích účinků byla srovnatelná s nežádoucími účinky pozorovanými u pacientů léčených pro jednotlivé indikace.

Frekvence nežádoucích účinků je klasifikována následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Pro glabelární linie:

Poruchy nervového systému	<p><u>Velmi časté</u> Bolest hlavy</p> <p><u>Časté</u> Dočasná paréza lícního nervu (způsobená přechodnou parézou obličejových svalů proximálně od míst vpichu, převážně se popisuje paréza obočí)</p> <p><u>Méně časté</u> Závrať</p>
Poruchy oka	<p><u>Časté</u> Asthenopie, ptóza očního víčka, edém očního víčka, zvýšená tvorba slz, suché oko, svalové záškuby (záškuby svalů okolo očí)</p> <p><u>Méně časté</u> Postižení zraku, rozmazané vidění, diplopie</p> <p><u>Vzácné</u> Okohybná porucha</p>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<p><u>Méně časté</u> Pruritus, vyrážka</p> <p><u>Vzácné</u> Kopřivka</p>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<p><u>Velmi časté</u> Reakce v místě vpichu (např. erytém, edém, podráždění, vyrážka, pruritus, parestezie, bolest, nepříjemný pocit, bodání a hematom)</p>
Poruchy imunitního systému	<p><u>Méně časté</u> Přecitlivělost</p>

Pro laterální periorbitální vrásky:

Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Bolest hlavy Dočasná paréza lícního nervu (přechodná paréza obličejových svalů proximálně od míst vpichu)
Poruchy oka	<u>Časté</u> Edém očního víčka Ptóza očního víčka <u>Méně časté</u> Suché oko
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Časté</u> Reakce v místě vpichu (např. hematoma, pruritus a edém)

Velmi vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky z rozšíření účinku toxinu z místa injekce do vzdálených míst (nadměrná svalová slabost, dysfagie, aspirační pneumonie, jež může být v některých případech fatální) (viz bod 4.4).

Post-marketingová zkušenost

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence výskytu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava, onemocnění podobné chřipce	Není známo
Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost	Není známo
Poruchy nervového systému	Hypestésie	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalová atrofie	Není známo

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Po nadměrných dávkách botulotoxinu lze očekávat rozvoj neuromuskulární slabosti s řadou různých příznaků. Způsobí-li nadměrné dávky paralýzu respiračních svalů, může být zapotřebí respirační podpora. V případě předávkování by měl být pacient lékařsky sledován z hlediska příznaků nadměrné svalové slabosti nebo svalové paralýzy.

V případě potřeby by měla být zahájena symptomatická léčba.

Příznaky předávkování se nemusí objevit bezprostředně po podání.

Hospitalizace by měla být zvážena u pacientů se symptomy otravy botulotoxinem A (tj. kombinace svalové slabosti, ptózy, diplopie, poruchy polykání či řeči nebo paréza respiračních svalů).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná periferně působící myorelaxancia,
ATC kód: M03AX01

Hlavním farmakodynamickým účinkem toxinu *Clostridium botulinum* typu A je chemická denervace léčeného svalu, jež má za následek měřitelný pokles sdruženého akčního potenciálu svalu, způsobující lokalizované snížení nebo paralýzu svalové aktivity.

Botulotoxin typu A je myorelaxans, které dočasně oslabuje aktivitu svalů. Po aplikaci botulotoxinu typu A účinkuje tak, že blokuje transport neurotransmitteru acetylcholinu na neuromuskulárních spojích, které se nacházejí mezi nervovým zakončením a svalovým vláknem. Mechanismus účinku botulotoxinu typu A zahrnuje 4 hlavní fáze. Aby se účinek projevil, musí všechny tyto fáze proběhnout správně. Následkem je zastavení kontrakcí cílových svalů. Účinek přetrvává po dobu, dokud se spoj nezotaví a neobnoví se svalová aktivita.

Klinické údaje

Během klinického vývoje přípravku Azzalure bylo zařazeno do různých klinických studií více než 4 500 pacientů a přibližně 3 800 pacientů bylo exponováno přípravku Azzalure.

Glabelární linie

V klinických studiích bylo léčeno 2 032 pacientů se středně závažnými nebo závažnými glabelárními liniemi doporučenou dávkou 50 Speywood jednotek. 305 z nich bylo léčeno dávkou 50 U ve dvou pivotních, dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích fáze III a 1 200 bylo léčeno dávkou 50 U v dlouhodobé otevřené studii fáze III s opakovanou dávkou. Zbývající pacienti byli léčeni v podpůrných studiích a ve studiích zkoumajících dávku.

Střední doba nástupu odpovědi byla 2 - 3 dny po léčbě s maximálním účinkem pozorovaným v den 30. V obou pivotních, placebem kontrolovaných studiích fáze III redukoval Azzalure signifikantně závažnost glabelárních linií až po dobu 4 měsíců. V jedné ze dvou pivotních studií byl účinek signifikantní ještě po 5 měsících.

Třicet dní po injekci ukázalo vyhodnocení zkoušejících, že 90 % pacientů (273/305) odpovídalo na léčbu (neměli žádné nebo mírné glabelární linie při maximálním zamračení) v porovnání se 3 % pacientů (4/153) léčených placebem. Pět měsíců po injekci stále odpovídalo na léčbu 17 % pacientů (32/190) léčených Azzalure ve srovnání s 1 % pacientů (1/92) léčených placebem v dotyčné studii. Vlastní hodnocení pacientem po 30 dnech při maximálním zamračení dalo podíl odpovědi 82 % (251/305) pro léčené přípravkem Azzalure a 6 % (9/153) pro léčené placebem. Podíl pacientů, kteří dosáhli dvoustupňového zlepšení podle hodnocení zkoušejícího při maximálním zamračení, činil 77 % (79/103) v jedné pivotní studii fáze III, kde se toto hodnotilo. Podskupina 177 pacientů měla středně závažné nebo závažné glabelární linie v klidu před léčbou. Hodnocení této populace provedené zkoušejícím 30 dní po léčbě ukázalo, že ve skupině pacientů léčených přípravkem Azzalure odpovídalo na léčbu 71 % pacientů (125/177) oproti 10 % pacientů (8/78) léčených placebem. Dlouhodobá otevřená studie s opakovanou dávkou ukázala střední nástup odpovědi na léčbu 3 dny a odpověď se udržela po dobu opakovaných cyklů dávky. Podíl odpovědi na léčbu podle stanovení zkoušejícího v den 30 při maximálním zamračení se udržel po dobu opakovaných cyklů (pohyboval se mezi 80 % a 91 % během 5 cyklů). Podíl odpovídajících na léčbu v klidu během cyklů s opakovanou dávkou byl také konzistentní se studii s jednou dávkou; 56 % až 74 % pacientů léčených přípravkem Azzalure bylo považováno zkoušejícím za odpovídající v den 30 po léčbě.

Laterální periorbitální vrásky

V klinických dvojitě zaslepených studiích bylo 308 pacientů se středně závažnými nebo závažnými laterálními periorbitálními vráskami viditelnými při maximálním úsměvu léčeno doporučenou dávkou 30 Speywood jednotek na každou stranu. Z toho 252 bylo léčeno v dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III, a 56 pacientů bylo léčeno v dvojitě zaslepené studii fáze II zkoumající dávku.

Ve studii fáze III injekce přípravku Azzalure ve 4., 8. a 12. týdnu významně snížily závažnost laterálních periorbitálních vrásek v porovnání s placebem ($p \leq 0,001$) (hodnoceno investigátory při maximálním úsměvu). Při hodnocení spokojenosti se vzhledem laterálních periorbitálních vrásek subjektem 4., 8., 12. a 16. týdnu byl statisticky významný rozdíl mezi přípravkem Azzalure a placebem ($p \leq 0,001$) ve prospěch přípravku Azzalure.

Primární cílový parametr byl ve 4. týdnu po injekci: zhodnocení investigátorem ukázalo, že 47,2 % (119/252) pacientů odpovídalo na léčbu (žádné nebo mírné laterální periorbitální vrásky viditelné při maximálním úsměvu), v porovnání s pacienty léčenými placebem, kde odpovídalo na léčbu 7,2 % (6/83).

V analýze po skončení studie ve stejném čase, 4 týdny po injekci, 75 % (189/252) pacientů léčených přípravkem Azzalure zaznamenalo při maximálním úsměvu zlepšení nejméně o 1 stupeň, v porovnání s pouhými 19 % (16/83) pacientů léčených placebem.

Celkem 315 subjektů bylo zařazeno do rozšířené fáze otevřené studie fáze III, ve které mohly být léčeny současně laterální periorbitální vrásky i glabelární linie.

Pacienti léčení přípravkem Azzalure v dvojitě zaslepené a v otevřené studii fáze III dostali střední počet 3 dávek pro léčbu laterálních periorbitálních vrásek. Střední interval mezi injekcemi v případě laterálních periorbitálních vrásek byl převážně stanoven designem protokolu a pohyboval se v rozmezí 85 - 108 dní. Výsledky ukázaly, že účinek přetrvával při opakované léčbě po dobu jednoho roku.

Úroveň spokojenosti pacientů v týdnech 4, 16 a 52 ukazuje, že po první léčbě přípravkem Azzalure bylo 165/252 subjektů (65,5 %) velmi spokojeno nebo spokojeno se vzhledem svých laterálních periorbitálních vrásek.

V týdnech 16 a 4 po druhé léčbě přípravkem Azzalure u pacientů randomizovaných k této léčbě nebo po první léčbě u pacientů randomizovaných k léčbě placebem byl podíl subjektů velmi spokojených a spokojených 233/262 (89,0 %).

V 52. týdnu, kdy subjekty absolvovaly až 5 cyklů léčby přípravkem Azzalure, z nichž poslední byl ve 48. týdnu, byl podíl subjektů velmi spokojených a spokojených 255/288 (84,7 %).

Žádný pacient nevykazoval pozitivní testy na toxin-neutralizující protilátky po opakované léčbě přípravkem Azzalure v průběhu jednoho roku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neočekává se, že by byl Azzalure po i.m. podání v doporučené dávce přítomen v periferní krvi v měřitelných hladinách. Z tohoto důvodu nebyly farmakokinetické studie s přípravkem Azzalure provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V reprodukčních studiích na potkanech a králících bylo pozorováno několik případů závažné maternální toxicity spojené se ztrátou implantace při vysokých dávkách. V dávkách odpovídajících 60 až 100-násobku doporučené dávky pro člověka (50 U) u králíků a potkanů nebyla pozorována žádná embryonální toxicita. Žádná teratogenní aktivita nebyla u těchto druhů pozorována. U potkanů byla fertilita samců a samic snížena v důsledku sníženého páření v důsledku svalové paralýzy při vysokých dávkách. Ve studiích chronické toxicity provedených na potkanech nebyly žádné náznaky systémové toxicity v dávkách odpovídajících 75-násobku doporučené dávky (50 U) pro člověka, rozdělené stejnou měrou mezi pravý a levý m. gluteus maximus. Studie akutní toxicity, chronické toxicity a lokální tolerance v místě podání neukázaly neobvyklé nežádoucí lokální nebo systémové účinky v klinicky relevantních dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok lidského albuminu 200 g/l, monohydrát laktosy.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Naředěný roztok:

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

125 Speywood jednotek prášku je v lahvičce (sklo typ I) se zátkou (halobutyl) a uzávěrem (aluminium).

Velikost balení: 1 nebo 2 lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Instrukce pro použití, manipulaci a likvidaci mají být striktně dodrženy.

Rekonstituce musí být provedena v souladu s pravidly správné praxe, zvláště se zřetelem na asepti.

Azzalure musí být rekonstituován injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Je třeba natáhnout do injekční stříkačky požadované množství injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se získal čirý a bezbarvý naředěný roztok o níže uvedené koncentraci:

Množství rozpouštědla přidaného (0,9% roztok chloridu sodného) k lahvičce o 125 U	Výsledná dávka
0,63 ml	10 U/0,05 ml
1,25 ml	10 U/0,1 ml

Přesné odměření 0,63 ml nebo 1,25 ml lze dosáhnout použitím stříkačky opatřené stupnicí s dělením po 0,1 ml a 0,01 ml.

DOPORUČENÍ PRO LIKVIDACI KONTAMINOVANÉHO MATERIÁLU

Bezprostředně po použití a před likvidací má být nepoužitý naředěný přípravek Azzalure (v lahvičce nebo stříkačce) inaktivován 2 ml roztoku chlornanu sodného v ředění 0,55 nebo 1 % (chloramin, chlorové vápno).

Použité lahvičky, stříkačky a materiál se nesmí vyprazdňovat a musí být odhozeny do patřičného kontejneru a zlikvidovány v souladu s místnímu požadavky.

DOPORUČENÍ PRO PŘÍPAD JAKÉKOLI NEHODY BĚHEM MANIPULACE S BOTULOTOXINEM

- Každý vysypaný/vylitý materiál se musí utřít: buď se použije absorpční materiál impregnovaný roztokem chlornanu sodného (chloramin, chlorové vápno) v případě prášku, nebo suchý absorpční materiál v případě rekonstituovaného přípravku.
- Kontaminovaný povrch by se měl očistit s použitím absorpčního materiálu impregnovaného roztokem chlornanu sodného (chloramin, chlorové vápno) a poté vysušit.
- V případě rozbité lahvičky postupujte, jak je zmíněno výše, opatrným sebráním kousků rozbitého skla a setřením produktu tak, aby nedošlo k žádnému poranění kůže.
- Pokud dojde ke kontaktu přípravku s kůží, omyjte postiženou oblast roztokem chlornanu sodného (chloramin, chlorové vápno) a potom hojně opláchněte vodou.
- Pokud přijde přípravek do kontaktu s očima, vypláchněte je důkladně velkým množstvím vody nebo očním roztokem k výplachu očí.
- Přijde-li přípravek do kontaktu se zraněním, pořezanou nebo porušenou kůží, důkladně vypláchněte postižené místo velkým množstvím vody a učiňte vhodná lékařská opatření podle množství vstříknuté dávky.

Tyto instrukce pro použití, manipulaci a likvidaci mají být striktně dodrženy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

63/120/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 2. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 5. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 7. 2022