

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azzalure, 10 jednostek Speywood/0,05 ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Toksyna botulinowa typ A * 10 jednostek Speywood **/0,05 ml rekonstruowanego roztworu
Fiolka zawiera 125 jednostek

*Kompleks toksyny *Clostridium botulinum* typu A z hemaglutyniną

**Jedna jednostka Speywood (j.) jest określana jako mediana dawki śmiertelnej podanej
dostrzewnowo myszy (LD50).

Jednostki Speywood są specyficzne dla preparatu Azzalure i nie mogą być zastępowane innymi
preparatami toksyny botulinowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Azzalure jest wskazany w celu tymczasowej poprawy wyglądu umiarkowanych lub
silnych zmarszczek gładziny czoła (pionowe zmarszczki pomiędzy brwiami) widocznych podczas
marszczenia brwi u pacjentów dorosłych w wieku poniżej 65 lat, w przypadku, gdy nasilenie takich
zmarszczek wywiera istotny psychologiczny wpływ na pacjenta.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W poszczególnych preparatach występują różne jednostki toksyny botulinowej. Jednostki Speywood
są specyficzne dla preparatu Azzalure i nie mogą być zastępowane innymi preparatami toksyny
botulinowej.

Azzalure powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i
doświadczenie w zakresie takiego leczenia oraz wymagany sprzęt.

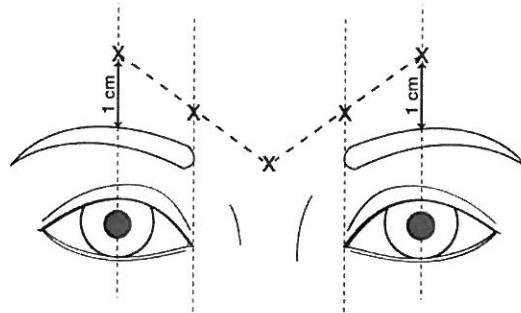
Po rekonstrukcji Azzalure powinien być zastosowany wyłącznie do leczenia jednego pacjenta podczas
jednej sesji.

Przed wstrzyknięciem produkt należy rekonstruować zgodnie z instrukcjami podanymi w punkcie
6.6.

Usunąć makijaż i zdezynfekować skórę środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać pod kątem prostym do skóry za pomocą jałowej igły
29-30 G.

Zalecana dawka wynosi 50 jednostek Speywood (0,25 ml rekonstruowanego roztworu) Azzalure podzielonych na 5 miejsc wstrzyknięć, 10 jednostek Speywood (0,05 ml rekonstruowanego roztworu) zostanie wstrzykniętych domięśniowo do każdego z 5 miejsc: 2 wstrzyknięcia w każdy mięsień marszczący (*corrugator*) i jedno wstrzyknięcie do mięśnia podłużnego nosa (*procerus*) w pobliżu kąta czołowo-nosowego zgodnie z poniższym rysunkiem:



Charakterystyczne punkty anatomiczne są łatwiej rozpoznawalne, jeśli są obserwowane i wyczuwane przy maksymalnym zmarszczeniu. Przed wstrzyknięciem należy przycisnąć mocno kciuk lub palec wskazujący poniżej krawędzi oczodołu w celu uniemożliwienia powstania wybroczyny poniżej krawędzi oczodołu. Podczas wstrzykiwania igła powinna być skierowana w górę i środkowo. Dla zmniejszenia ryzyka opadania powieki należy unikać wstrzykiwań w pobliżu mięśnia dźwigacza powieki górnej (*levator palpebrae superioris*), szczególnie u pacjentów z nasilonymi zespołami opadania brwi (*depressor supercillii*). Wstrzykiwań do mięśnia marszczącego należy dokonywać w części centralnej takiego mięśnia co najmniej w odległości 1 cm od krawędzi oczodołu.

Odstępy pomiędzy seriami wstrzyknięć zależą od oceny indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. W badaniach klinicznych najkorzystniejszy efekt leczenia występował do 4 miesięcy od wstrzyknięcia leku. U niektórych pacjentów odpowiedź na lek utrzymywała się do 5 miesięcy (patrz punkt 5.1). Odstępy pomiędzy seriami wstrzyknięć nie powinny być częstsze niż 3 miesiące.

W przypadku niepowodzenia leczenia lub słabszego działania po ponownym wstrzyknięciu należy stosować alternatywne metody leczenia. W przypadku niepowodzenia leczenia po pierwszej sesji leczenia można rozważyć podjęcie następujących działań:

- Analiza przyczyn niepowodzenia np. wstrzykiwanie do niewłaściwych mięśni, stosowanie nieprawidłowej techniki i powstanie przeciwciał neutralizujących toksynę.
- Ponowna ocena znaczenia leczenia toksyną botulinową typu A.

Stosowanie u dzieci

Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Azzalure u dzieci poniżej 18 roku życia.

4.3 Przeciwwskazania

Azzalure jest przeciwwskazany:

- U osób ze stwierdzoną nadwrażliwością na toksynę botulinową typu A lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku.
- W przypadku infekcji w proponowanych miejscach wstrzyknięć.
- W przypadku obecności miastonii rzekomoporażnej, zespołu Eaton Lamberta lub stwardnienia bocznego zanikowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Azzalure należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem lub klinicznie potwierdzoną znaczną dysfunkcją przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. U takich pacjentów może występować zwiększona wrażliwość na leki takie jak Azzalure, która może powodować nadmierne osłabienie mięśni.

W przypadku toksyny botulinowej bardzo rzadko donoszono o możliwych działaniach niepożądanych związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania. Pacjenci leczeni dawkami terapeutycznymi mogą odczuwać nadmierne osłabienie mięśni.

Nie zaleca się podawania Azzalure u pacjentów z dysfagią i aspiracją w wywiadzie.

Należy zalecić pacjentom lub opiekunom natychmiastowe zwrócenie się do lekarza w przypadku wystąpienia zaburzeń połykania, mowy lub oddychania.

Nie wolno przekraczać zalecanej dawki i częstości podawania Azzalure.

Istotne jest zbadanie anatomii twarzy pacjenta przed podaniem Azzalure. Należy brać pod uwagę asymetrię twarzy, opadanie powiek, nadmierną wiotkość skóry, blizny i zmiany tej anatomii będące wynikiem wcześniejszych interwencji chirurgicznych.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania Azzalure w obecności stanu zapalnego w proponowanym miejscu(ach) wstrzyknięć lub, jeśli docelowy mięsień wykazuje nadmierne osłabienie lub zanik.

Podobnie jak w przypadku wszystkich wstrzyknięć domięśniowych nie zaleca się podawania Azzalure u pacjentów z wydłużonym czasem krzepnięcia.

Zbyt częste podawanie leku lub zbyt duże dawki mogą zwiększać ryzyko powstania przeciwciał przeciwko toksynie botulinowej. Z klinicznego punktu widzenia powstawanie przeciwciał neutralizujących toksynę może obniżać skuteczność dalszego leczenia.

Nie jest znany wpływ podawania innych neurotoksyn botulinowych podczas leczenia Azzalure i należy tego unikać.

Obowiązkowo podczas jednej sesji Azzalure jest stosowany wyłącznie u jednego pacjenta. Pozostałą część niez użyt ego produktu należy usunąć zgodnie ze wskazówkami podanymi w punkcie 6.6.

Należy stosować szczególne środki ostrożności podczas przygotowania i podawania produktu oraz podczas inaktywacji i usuwania pozostałego niez użyt ego roztworu (patrz punkt 6.6).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie leku Azzalure i antybiotyków aminoglikozydowych lub innych środków zakłócających przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (np. środki o działaniu kuraryzującym) może być dopuszczalne wyłącznie przy zachowaniu ostrożności, ponieważ mogą one wzmacniać działanie toksyny botulinowej typu A.

Nie prowadzono badań interakcji leków. Nie zostały zgłoszone żadne inne interakcje o znaczeniu klinicznym.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Azzalure nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Laktacja

Brak jest informacji, czy Azzalure przenika do mleka kobiet. Nie zaleca się stosowania Azzalure podczas laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Istnieje potencjalne ryzyko miejscowego osłabienia mięśni lub zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem tego produktu, które może tymczasowo ograniczyć zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas różnych badań klinicznych Azzalure podano ponad 1900 pacjentom .

Ponad 1500 pacjentów z umiarkowanymi lub silnymi zmarszczkami gładzizny czoła leczono zalecaną dawką 50 jednostek leku w trakcie zasadniczych, długoterminowych, otwartych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Podczas zasadniczych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, po podaniu jednej dawki u 22,3% pacjentów leczonych zalecaną dawką Azzalure (50 j.) i u 16,6% pacjentów leczonych placebo wystąpiła reakcja niepożądana związana z leczeniem, techniką wstrzyknięcia lub jednym i drugim. Podczas długoterminowego otwartego badania III fazy, w którym pacjenci otrzymywali kilka cykli wstrzykiwań, u 26% pacjentów wystąpiła co najmniej jedna reakcja niepożądana związana z leczeniem po pierwszym wstrzyknięciu. Częstość reakcji związanych z leczeniem/techniką wstrzykiwań malała wraz z powtarzaniem cykli.

Do najczęściej występujących reakcji niepożądanych należą ból głowy i odczyny w miejscu wstrzyknięcia. Zwykle reakcje związane z leczeniem/techniką wstrzykiwania występują w ciągu pierwszego tygodnia po wstrzyknięciu i mają charakter przejściowy. Większość takich zgłaszanych reakcji miała charakter łagodny lub umiarkowany i były one odwracalne.

Częstość działań niepożądanych określono jak poniżej:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Ból głowy <u>Często</u> Niedowład twarzy (głównie opisywany jako niedowład brwi) <u>Niezbyt często</u> Zawroty głowy
Zaburzenia oka	<u>Często</u> astenopia, opadnięcie powieki, obrzęk powieki, nasilenie łzawienia, zespół suchego oka, drganie mięśni (drganie mięśni wokół oczu) <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie <u>Rzadko</u> Zaburzenia ruchów gałek ocznych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Niezbyt często</u> Świąd, wysypka skórna <u>Rzadko</u> Pokrzywka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Odczyny w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, obrzęk, podrażnienie, wysypka, świąd, parestezja, ból, dyskomfort, klucie i zasinienie)
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> Nadwrażliwość

Przy stosowaniu toksyny botulinowej bardzo rzadko zgłaszano działania niepożądane, wynikające z rozprzestrzenienia się efektów działania toksyny na miejsca odległe od miejsca podania (nadmierne osłabienie mięśni, dysfagia, zachłystowe zapalenie płuc w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym) (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych nie wystąpiło przedawkowanie leku.

Można oczekiwać, że nadmierne dawki toksyny botulinowej spowodują osłabienie nerwowo-mięśniowe z różnymi objawami. Może być wymagane wspomaganie oddychania w przypadku, gdy nadmierne dawki powodują paraliż mięśni układu oddechowego.

W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarską w zakresie objawów nadmiernego osłabienia mięśni lub paraliżu mięśni. W razie potrzeby należy rozpocząć leczenie objawowe.

Objawy przedawkowania mogą nie wystąpić bezpośrednio po wstrzyknięciu.

Należy rozważyć przyjęcie do szpitala w przypadku pacjentów z objawami zatrucia toksyną botulinową typu A (np. połączenie osłabienia mięśni, opadanie powiek, podwójne widzenie, zaburzenia polykania i mowy lub paraliż mięśni układu oddechowego).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki zwiotczające mięśnie, działające obwodowo

Kod ATC: M03AX01

Podstawowe działanie farmakodynamiczne toksyny *Clostridium botulinum* typu A wynika z chemicznego odnerwienia leczonych mięśni powodującego wymierne zmniejszenie potencjału czynnościowego mięśni, które z kolei powoduje miejscowe zmniejszenie działania mięśni lub paraliż.

Dane kliniczne

Podczas klinicznego rozwoju Azzalure do różnych badań klinicznych włączono ponad 2600 pacjentów.

Podczas badań klinicznych 1907 pacjentów z umiarkowanymi lub silnymi zmarszczkami gładziny czoła było leczonych zalecaną dawką 50 jednostek Speywood. Spośród nich 305 pacjentów było leczonych 50 j. podczas dwóch zasadniczych badań fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, a 1200 pacjentów było leczonych 50 j. podczas długoterminowego, otwartego badania fazy III obejmującego wielokrotne podanie dawki leku. Pozostali pacjenci byli leczeni w ramach badań pomocniczych i ustalenia dawki.

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2-3 dni po podaniu leku, a maksymalne działanie obserwowano w dniu trzydziestym. Podczas obydwu zasadniczych badań fazy III z grupą kontrolną

otrzymującą placebo wstrzyknięcia Azzalure znacząco zmniejszyły nasilenie zmarszczek gładziny czoła przez okres do 4 miesięcy. W jednym z dwóch zasadniczych badań po 5 miesiącach działanie leku nadal było znaczące.

Trzydzieści dni po wstrzyknięciu ocena dokonana przez badaczy wykazała, że u 90% (273/305) pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie (po maksymalnym zmarszczeniu u pacjentów nie były widoczne żadne lub jedynie łagodne zmarszczki gładziny czoła) w porównaniu do 3% (4/153) w grupie pacjentów leczonych placebo. Pięć miesięcy po wstrzyknięciu, u 17% (32/190) pacjentów leczonych Azzalure odpowiedź na lek utrzymywała się nadal w porównaniu do 1% (1/92) w grupie pacjentów leczonych placebo. Dokonana przez pacjentów po trzydziestu dniach własna ocena, przy maksymalnym zmarszczeniu wykazała odsetek odpowiedzi wynoszący 82% (251/305) w przypadku pacjentów leczonych Azzalure i 6% (9/153) w przypadku pacjentów leczonych placebo. W jednym zasadniczym badaniu fazy III, w którym oceniano dwustopniową poprawę w opinii badacza przy maksymalnym zmarszczeniu, grupa pacjentów wykazujących taką poprawę obejmowała 77% (79/103).

Przed leczeniem w podgrupie 177 pacjentów występowały umiarkowane lub ciężkie zmarszczki gładziny czoła w spoczynku. Ocena tej populacji pacjentów dokonana przez badaczy trzydzieści dni po podaniu leku wykazała, że 71% (125/177) pacjentów leczonych Azzalure uznano za pacjentów z odpowiedzią w porównaniu do 10% (8/78) pacjentów leczonych placebo.

Otwarte, długoterminowe badanie z wielokrotnym podaniem dawki leku wykazało, że mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosząca 3 dni była utrzymana w ponownych cyklach stosowania leku. Odsetek pacjentów z odpowiedzią przy maksymalnym zmarszczeniu określony przez badacza po 30 dniach był utrzymany podczas kolejnych cykli leczenia (wynosząc od 80% do 91% podczas 5 cykli). Odsetek pacjentów z odpowiedzią wśród pacjentów ze zmarszczkami gładziny czoła w spoczynku podczas kolejnych cykli podawania leku był zgodny z badaniami obejmującymi podanie jednej dawki i wynosił 56% - 74% pacjentów leczonych Azzalure uznanych przez badaczy za pacjentów z odpowiedzią trzydzieści dni po zastosowaniu leczenia.

Żaden z klinicznych punktów końcowych nie obejmował obiektywnej oceny wpływu psychologicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po domięśniowym wstrzyknięciu zalecanej dawki nie oczekuje się obecności Azzalure w wykrywalnym stężeniu w krwi obwodowej. W związku z tym nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych z Azzalure.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nad reprodukcją prowadzonych na szczurach i królikach po podaniu dużych dawek obserwowano ciężką toksyczność u matek, której towarzyszyły straty po implantacji jaja.

Po podaniu królikom i szczurom dawek odpowiadających dawkom 60 - 100 – krotnie większym niż zalecana u ludzi (50 j.), nie obserwowano toksycznego wpływu na zarodek i płód. Nie obserwowano działań teratogennych u tych gatunków. U szczurów nastąpiło obniżenie płodności samców i samic w związku z ograniczeniem kopulacji wynikającym z paraliżu mięśni po podaniu dużych dawek.

W badaniu toksyczności przewlekłej prowadzonym na szczurach, nie wykazano toksyczności układowej po podaniu dawek odpowiadających 75-krotności dawki zalecanej u ludzi (50 j.) podzielonych równomiernie na prawy i lewy mięsień pośladkowy.

Badania ostrej toksyczności, toksyczności przewlekłej i tolerancji miejscowej w miejscu wstrzyknięcia, po podaniu klinicznie istotnych dawek, nie wykazywały nietypowych miejscowych ani układowych działań niepożądanych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka
Laktoza jednowodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Rekonstruowany roztwór:

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Niemniej jednak, wykazano stabilność chemiczną i fizyczną leku po rekonstrukcji przez 4 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania leku po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

125 jednostek Speywood proszku w fiolce (szkło typu I), z korkiem (z gumy halobutylowej) i wieczkiem (aluminium).

Opakowanie zawiera 1 lub 2 fiolkę(i).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczących stosowania, przygotowania i usuwania leku.

Rekonstrukcję należy wykonać zgodnie z zasadami dobrej praktyki szczególnie w odniesieniu do techniki aseptycznej.

Azzalure należy rozpuścić przy użyciu 0,63 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań. W wyniku tego powstanie klarowny roztwór zawierający 125 jednostek Speywood substancji czynnej, w stężeniu 10 j. na 0,05 ml rekonstruowanego roztworu.

Dokładny pomiar 0,63 ml można uzyskać za pomocą strzykawek do podawania insuliny o pojemności 1 ml. Strzykawki są wyskalowane w odstępach co 0,1 ml i 0,01 ml.

ZALECENIA DOTYCZĄCE USUWANIA SKAŻONYCH MATERIAŁÓW

Niezwłocznie po użyciu i przed usunięciem, nieużyty rekonstruowany lek Azzalure (w fiolce lub w strzykawce) należy inaktywować przy pomocy 2 ml rozcieńczonego roztworu podchlorynu sodu w stężeniu 0,55 lub 1% (roztwór Dakina).

Nie opróżniać użytych fiolek, strzykawek i materiałów. Należy wyrzucać je do odpowiednich pojemników i usuwać zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

ZALECENIA NA WYPADEK INCYDENTU PODCZAS PRZYGOTOWANIA TOKSYNY BOTULINOWEJ

- Rozlany produkt należy zetrzeć: za pomocą chłonnego materiału nasączonego roztworem podchlorynu sodu (wybielacz) w przypadku proszku lub za pomocą suchego, chłonnego materiału w przypadku rekonstruowanego produktu.
- Skażoną powierzchnię należy czyścić chłonnym materiałem nasączonym roztworem podchlorynu sodu (wybielacz) a następnie wysuszyć.
- W przypadku stłuczenia fiolki postępować zgodnie z powyższą instrukcją. Ostrożnie zebrać fragmenty potłuczonego szkła i ścierać produkt uważając przy tym, aby nie skaleczyć skóry.
- Jeśli produkt miał kontakt ze skórą, przemyć skażone miejsce roztworem podchlorynu sodu (wybielacz), a następnie spłukać obficie wodą.
- Jeśli produkt miał kontakt z oczami, należy przepłukać dokładnie oczy obfitą ilością wody lub oftalmologicznym roztworem do przemywania oczu.
- Jeśli produkt miał kontakt z raną, skaleczeniem lub uszkodzoną skórą, skażone miejsce należy dokładnie przepłukać obfitą ilością wody i podjąć odpowiednie działania medyczne zależne od wstrzykniętej dawki.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczących stosowania, przygotowania i usuwania leku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Limited
190 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3XE
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr 16393

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18.01.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.07.2010