

1. LEGEMIDLETS NAVN

Azzalure, 125 Speywood-enheter, pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Botulinumtoksin type A * Mengden tilsvarer 125 Speywood-enheter** (E) i ett hetteglass.

**Clostridium botulinum*-toksin type A hemagglutininkompleks.

**Speywood-enhetene til Azzalure er spesifikke for preparatet og kan ikke erstattes med enheter fra andre legemidler med botulinumtoksin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
Hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Azzalure er beregnet for midlertidige forbedringer av moderate til alvorlige

- glabellalinjer (vertikale rynker mellom øyenbrynene) som sees ved maksimal rynking i pannen og/eller
- laterale kantale linjer (kråketær, smilerynker) som sees ved maksimalt smil

hos voksne pasienter under 65 når disse rynker har en viktig psykologisk innvirkning på pasienten.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Botulinumtoksin-enhetene er forskjellige avhengig av legemidlet. Speywood-enhetene for Azzalure er spesifikke og kan ikke erstattes med enheter fra andre legemidler med botulinumtoksin.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Azzalure hos personer opptil 18 år er ikke klarlagt. Bruk av Azzalure anbefales ikke til personer under 18 år.

Administrasjonsmåte

Azzalure skal kun administreres av kvalifisert lege med spesialisering for denne type behandling og tilgang til nødvendig utstyr.

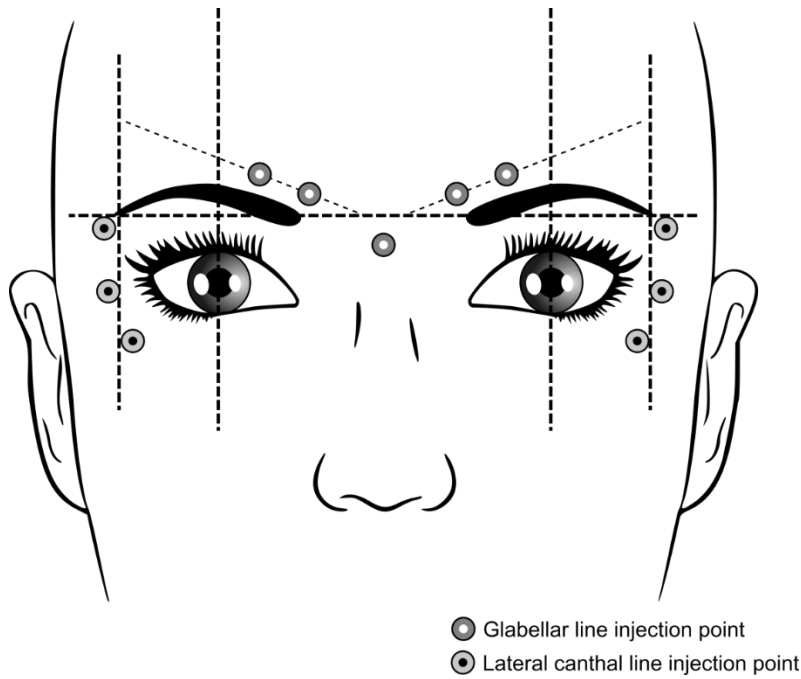
Etter rekonstitusjon skal Azzalure kun brukes til behandling av én enkelt pasient i løpet av én sesjon (behandlingsomgang).

For instruksjoner om rekonstitusjon av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Fjern all make-up og desinfiser huden med et lokalt antiseptikum.
Intramuskulære injeksjoner bør administreres ved bruk av steril nål i egnet størrelse (gauge).

Behandlingsintervallet baseres på vurdering av pasientens individuelle respons.
Behandlingsintervallet med Azzalure bør ikke skje hyppigere enn hver tredje måned.

Anbefalte områder for injeksjon ved glabellalinjer og laterale kantale linjer er beskrevet under:



Glabellalinjer

Den anbefalte dosen er 50 Speywood-enheter med Azzalure som skal fordeles på 5 injeksjonssteder, 10 Speywood-enheter administreres intramuskulært vinkelrett i forhold til huden på hvert av disse 5 injeksjonsstedene: 2 injeksjoner i hver *corrugator*-muskel og en i *procerus*-muskelen nær nasofrontalvinkelen som vist ovenfor.

De anatomiske kjennetegnene kan lettere identifiseres dersom observasjon og palpasjon gjøres ved maksimal rynking i pannen. Før injeksjon plasseres tommelen eller pekefinger fast under orbitalranden for å unngå ekstravasasjon under orbitalranden. Nålen bør peke oppover og medialt under injeksjonen. For å redusere risikoen for ptose bør injeksjoner nær *levator palpebrae superioris* muskelen unngås, særlig hos pasienter med større depressorkomplekser ved øyenbrynene (*depressor supercilii*). Injeksjoner i korrugatormuskelen må foretas i den sentrale delen av muskelen, minst 1 cm over orbitalranden.

I kliniske studier ble det vist optimal effekt for glabellalinjer i inntil 4 måneder etter injeksjon. Noen pasienter responderte selv etter 5 måneder (se pkt. 5.1).

Laterale kantale linjer

Den anbefalte dosen på hver side er 30 Speywood-enheter med Azzalure som skal fordeles på 3 injeksjonssteder, 10 Speywood-enheter administreres intramuskulært på hvert av disse injeksjonsstedene: Injeksjonen bør settes lateralt (20-30° vinkel) og svært overfladisk i huden. Alle injeksjonsstedene bør være i ytterkanten av *orbicularis oculi*-muskelen og i en tilstrekkelig avstand fra orbitalranden (omtrent 1-2 cm) som vist ovenfor.

Det er enklere å identifisere anatomiske kjennetegn dersom de observeres og undersøkes ved maksimalt smil. Forsiktighet må utvises for å unngå å injisere *zygomaticus major/minor*-muskelen, for å hindre hengende munnvik eller asymmetrisk smil.

Generell informasjon

I tilfelle mislykket behandling eller redusert effekt ved gjentatte injeksjoner bør alternative behandlingsmetoder bli benyttet. I tilfelle mislykket behandling etter første behandlingsomgang, kan følgende fremgangsmåte vurderes:

- Analyse av årsakene til den mislykkede behandlingen, f.eks. injeksjon i feil muskel, feil injeksjonsteknikk og dannelse av toksinnøytraliserende antistoffer,
- Re-evaluering av hvorvidt behandlingen med botulinumtoksin A er relevant.

Sikkerhet og effekt av gjentatte injeksjoner med Azzalure har vært evaluert ved glabellalinjer i opptil 24 måneder og inntil 8 gjentatte behandlingssykluser, og for laterale kantale linjer i opptil 12 måneder og inntil 5 gjentatte behandlingssykluser.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Ved infeksjon på det foreslåtte injeksjonsstedet.
- Ved myasthenia gravis, Eaton Lambert Syndrom eller amyotrofisk lateral sklerose.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det bør utvises forsiktighet for å unngå at Azzalure injiseres i en blodåre.

Pre-eksisterende nevromuskulære forstyrrelser

Azzalure bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for eller kliniske tegn på en markert defekt nevromuskulær transmisjon. Slike pasienter kan ha en forhøyet sensitivitet overfor stoffer som Azzalure, noe som kan resultere i en uttalt muskelsvakhet.

Injeksjon av Azzalure er ikke anbefalt til pasienter med dysfagi og aspirasjon i anamnesen.

Lokal og distal spredning av toksineffekten

Det er i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert om bivirkninger med botulinumtoksin som sannsynligvis er relatert til spredning av toksinet til steder langt fra administrasjonsstedet. Pasienter som er behandlet med terapeutiske doser kan erfare økt muskelsvakhet. Svelge- og pustevansker er alvorlige og kan resultere i dødsfall.

Pasienter eller omsorgspersoner skal anbefales å søke legehjelp umiddelbart dersom det oppstår vanskeligheter med å svelge, snakke eller puste.

Den anbefalte dose og administreringshyppigheten av Azzalure må ikke overskrides.

Det er viktig å studere pasientens ansiktsanatomi før administrering av Azzalure.

Ansiktsasymmetri, ptose, økt dermatochalasis, arr eller enhver forandring i denne anatomien som skyldes tidligere kirurgiske inngrep må tas i betraktning.

Det må vises forsiktighet når Azzalure blir brukt ved betennelse på de foreslåtte injeksjonsstedene eller når den aktuelle muskelen viser uttalt svakhet eller atrofi.

Som for alle intramuskulære injeksjoner, så er Azzalurebehandling ikke anbefalt til pasienter som har en forlenget blødningstid.

Tørre øyne er rapportert ved bruk av Azzalure ved behandling av glabellaliner og laterale kantale linjer (se pkt. 4.8). Redusert tåreproduksjon, redusert blinking og kornealidelse kan forekomme ved bruk av botulinumtoksiner, inkludert Azzalure.

Dannelse av antistoffer

Injeksjoner som administreres ved kortere intervaller eller høyere doser kan øke risikoen for antistoffdannelse for botulinumtoksin. Klinisk kan dannelsen av nøytraliserende antistoffer redusere effekten av etterfølgende behandling.

Botulinumtoksin-enheter er ikke byttbare fra et produkt til et annet. Anbefalte doser i Speywood-enheter er forskjellige fra andre botulinumtoksinpreparater.

Det er påkrevd at Azzalure kun administreres til én enkelt pasient ved én enkelt sesjon. Rester av ubrukt legemiddel skal avhendes som beskrevet i pkt. 6.6. Det skal tas særlige forholdsregler ved legemiddel forberedelse og administrering samt inaktivering og avhending av gjenværende ubrukt oppløsning (se pkt. 6.6).

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det skal utvises forsiktighet ved samtidig behandling med Azzalure og aminoglykosider eller andre stoffer som interferer med nevro-muskulær transmisjon (f.eks. kurareliknende agens) da effekten av botulinumtoksin A kan forsterkes.

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Ingen andre interaksjoner av klinisk betydning er blitt rapportert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Azzalure bør ikke brukes under graviditet. Det foreligger ikke adekvate data for bruk av botulinumtoksin A hos gravide kvinner. Studier med dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved høye doser (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent.

Amming

Det er ingen informasjon om hvorvidt Azzalure blir skilt ut i morsmelk. Bruken av Azzalure under amming kan ikke anbefales.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data for fertilitet ved bruk av Azzalure. Det foreligger ikke evidens for direkte påvirkning av fertilitet i dyrestudier med Azzalure (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Azzalure har en mild til moderat innvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det er en potensiell risiko for lokal muskelsvakhet, synsforstyrrelser eller asteni forbundet med bruk av dette legemiddelet og som forbigående vil nedsette evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Omtrent 3800 pasienter ble eksponert for Azzalure i forskjellige kliniske studier.

Basert på placebo-kontrollerte kliniske studier var rapporterte bivirkninger etter første injeksjon med Azzalure henholdsvis 22,3 % ved behandling av glabellaliner (16,6 % for placebo) og 6,2 % ved behandling av laterale kantale linjer (2,9 % for placebo). De fleste av disse bivirkningene var av mild til moderat alvorlighetsgrad og reversible.

De mest hyppige bivirkningene var hodepine og reaksjoner på injeksjonsstedet for glabellaliner, og hodepine, reaksjoner på injeksjonsstedet og øyelokkødem for laterale kantale linjer. Generelt oppsto bivirkninger relatert til behandlings- og injeksjonsteknikk innen første uke etter injeksjonen, og var forbigående. Insidensen av bivirkninger relatert til behandlings- og injeksjonsteknikk avtok ved gjentatte sykluser. Bivirkningene kan være relatert til virkestoffet, injeksjonsmetoden eller en kombinasjon av begge.

Sikkerhetsprofilen til Azzalure for samtidig behandling av glabellaliner og laterale kantale linjer ble evaluert i en åpen, fase III-studie. Bivirkningenes karakter og frekvens var sammenlignbare med det som var observert når pasientene ble behandlet for den enkelte indikasjon.

Frekvensen av bivirkninger er klassifisert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

For glabellaliner:

Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hodepine <u>Vanlige</u> Midlertidige ansiktspareser (på grunn av midlertidige pareser i ansiktsmuskulaturen proksimalt til injeksjonssteder, hovedsakelig parese ved øyenbrynene) <u>Mindre vanlige</u> Svimmelhet
Øyesykdommer	<u>Vanlige</u> Astenopi, øyelokkptose, øyelokkødem, økt tåreutskillelse, tørre øyne, muskelrykninger (rykninger i muskler rundt øynene), <u>Mindre vanlige</u> Svekket syn, tåkesyn, diplopi <u>Sjeldne</u> Forstyrrelse av øyebevegelser
Hud- og underhudsykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Pruritus, utslett <u>Sjeldne</u> Urtikaria

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. erytem, ødem, irritasjon, utslett, pruritus, parestesi, smerte, ubehag, svie og hematom)
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Mindre vanlige</u> Overfølsomhet

For laterale kantale linjer:

Organklasser	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	<u>Vanlige</u> Hodepine Midlertidige ansiktspareser (på grunn av midlertidige pareser i ansiktsmuskulaturen proksimalt til injeksjonssteder)
Øyesykdommer	<u>Vanlige</u> Øyelokkødem Øyelokkptose <u>Mindre vanlige</u> Tørre øyne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Vanlige</u> Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. hematom, pruritus, og ødem)

Det har i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert bivirkninger med botulinumtoksin som følge av distribusjon av toksinets effekter til steder langt fra injeksjonsstedet (uttalt muskelsvakhet, dysfagi, aspirasjonspneumoni i enkelte tilfeller med fatalt utfall) (se pkt. 4.4).

Bivirkninger rapportert etter markedsføring

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, fatigue, influensalignende sykdom	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hypoestesi	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelatrofi	Ikke kjent

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

For store doser av botulinumtoksin kan forventes å forårsake nevromuskulær svakhet med forskjellige symptomer. Kunstig ventilasjon kan være nødvendig når for store doser forårsaker lammelse av åndedrettsmuskulene. Ved tilfeller av overdose bør pasienten kontrolleres medisinsk for symptomer på uttalt muskelsvakhet eller -lammelse. Symptomatisk behandling bør benyttes dersom nødvendig.

Symptomer på overdose er ikke nødvendigvis til stede umiddelbart etter injeksjon. Innleggelse på sykehus bør vurderes hos pasienter som viser symptomer på botulinumtoksin A forgiftning (f.eks. en kombinasjon av muskelsvakhet, ptose, diplopi, svelge- og talefortsyrrelser eller parese i åndedrettsmuskulene).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre perifert virkende, muskelrelakserende midler
ATC-kode: M03AX01

Den viktigste farmakodynamiske effekten av *Clostridium botulinum*-toksin A er forårsaket av kjemisk denervering av den behandlede muskel. Dette resulterer i en målbar nedsettelse av det sammensatte muskel-aksjonspotensialet som medfører en lokal reduksjon i eller paralysen av muskelaktiviteten.

Botulinumtoksin type A er et muskelrelaksant, som midlertidig svekker muskelaktiviteten. Botulinumtoksin type A virker etter injeksjon ved å blokkere transporten av nevrotransmitteren acetylkolin over den nevromuskulære synapsen, lokalisert mellom nerveenden og muskelfiberen. Hovedvirkningen av botulinumtoksin type A involverer fire hovedprosesser der alle må virke for at effekt oppnås. Virkningen gir en hemming av muskelkontraksjoner i ønsket muskel. Effekten er langvarig inntil synapsen er restituert og muskelaktiviteten gjenopprettet.

Kliniske data

Under den kliniske utviklingen av Azzalure ble mer enn 4500 pasienter inkludert i de forskjellige kliniske studiene og omtrent 3800 av pasientene ble eksponert for Azzalure.

Glabellalinjer

I kliniske studier er 2032 pasienter med moderate til alvorlige glabellalinjer blitt behandlet med anbefalt dose på 50 Speywood-enheter. Av disse ble 305 behandlet med 50 enheter i to pivotale fase III dobbelt-blinde placebokontrollerte studier og 1200 ble behandlet med 50 enheter i en langtids åpen gjentatt dose fase III studie. De gjenværende pasientene ble behandlet i understøttende og dosevarierende studier.

Mediantiden for påbegynt respons var 2 til 3 dager etter behandling med maksimal observert effekt på 30. dag. I begge pivotale placebokontrollerte fase III studier reduserte Azzalureinjeksjoner signifikant alvorligheten av glabellalinjer i opptil 4 måneder. Effekten var fremdeles signifikant etter 5 måneder i en av de to pivotale studiene. Tretti dager etter injeksjonen viste vurderingen ved utprøver at 90 % (273/305) av pasientene hadde respondert på behandlingen (viste ingen eller milde glabellalinjer ved maksimal rynking i pannen) sammenliknet med 3 % (4/153) av placebobehandlede pasienter. Fem måneder etter injeksjon responderte 17 % (32/190) av pasientene som fikk Azzalure fortsatt på behandling,

sammenliknet med 1 % (1/92) av de som ble behandlet med placebo i denne studien. Pasientenes egne vurderinger ved maksimal rynking i pannen etter tretti dager ga en responsrate på 82 % (251/305) for de som ble behandlet med Azzalure og 6 % (9/153) for de som ble behandlet med placebo. Andelen av pasientene som viste en to-graders forbedring ifølge utprøvers vurdering ved maksimal rynking i pannen var 77 % (79/103) i en pivotal fase III studie der dette ble vurdert. En undergruppe av 177 pasienter hadde moderate eller alvorlige glabellalinjer i hvile før behandling. Utprøvers vurdering av denne populasjonen tretti dager etter behandling viste at 71 % (125/177) av de som ble behandlet med Azzalure ble vurdert å ha respondert mot 10 % (8/78) av de som ble behandlet med placebo.

Den langvarige åpne studien med gjentatt dosering viste at mediantiden for påbegynt respons på 3 dager ble opprettholdt ved gjentatte dosesykluser. Responsraten ved maksimal pannerynking som er bestemt av utprøver ved dag 30 ble opprettholdt over gjentatte sykluser (varierende mellom 80 % og 91 % i løpet av 5 sykluser). Responsraten ved hvile i løpet av flerdosesykluser var også i samsvar med enkeltdose studiene med 56 % til 74 % av pasientene som ble behandlet med Azzalure ble betraktet av utprøver til å respondere tretti dager etter behandlingen.

Laterale kantale linjer

I en dobbeltblindet, klinisk studie ble 308 pasienter med moderate til alvorlige laterale kantale linjer ved maksimalt smil behandlet med anbefalt dose på 30 Speywood-enheter på hver side. Av disse ble 252 pasienter behandlet i en fase III dobbeltblindet, placebokontrollert studie og 56 pasienter ble behandlet i en dobbeltblind fase II dosevariasjon-studie.

I fase III-studien viste Azzalure-injeksjoner signifikant reduksjon i alvorlighetsgrad for laterale kantale linjer sammenliknet med placebo ($p \leq 0,001$) ved 4, 8 og 12 uker (vurdert av utprøver ved maksimalt smil). Deltakernes vurdering av tilfredshet med utseendet i forhold til deres laterale kantale linjer viste en statistisk signifikant forskjell mellom Azzalure og placebo ($p \leq 0,010$), i favør av Azzalure ved 4, 8, 12 og 16 uker.

Det primære effektendepunktet var ved 4 uker etter injeksjon: utprøvers vurdering viste at 47,2 % (119/252) av pasientene hadde respondert på behandlingen (ingen eller mild lateral kantal linje ved maksimalt smil), sammenliknet med 7,2 % (6/83) som fikk placebobehandling.

I en post-hoc-studie, på samme tidspunkt, 4 uker etter injeksjon, hadde 75 % (189/252) av pasientene behandlet med Azzalure minst 1 grad forbedring ved maksimalt smil sammenliknet med bare 19 % (16/83) av pasientene behandlet med placebo.

Totalt 315 forsøkspersoner ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen av fase III-studien hvor de kunne bli samtidig behandlet for både laterale kantale linjer og glabellalinjer.

Pasientene som ble behandlet med Azzalure i den dobbeltblinde og åpne fasen av fase III-studien fikk en median på 3 behandlinger for laterale kantale linjer. Medianintervallet mellom injeksjonene for laterale kantale linjer, som i stor grad var bestemt i studieprotokollen, varierte mellom 85-108 dager. Resultatene viste at effekten ble opprettholdt med gjentatte behandlinger over en periode på ett år.

Nivået av pasientens tilfredshet ved uke 4, 16 og 52 viste etter første behandling med Azzalure at 165/252 pasienter (65,5 %) var enten svært fornøyd eller fornøyd med utseendet av deres laterale kantale linjer (LCL).

Ved uke 16, 4 uker etter enten en andre behandling med Azzalure for de som var randomisert til Azzalure i del A eller første behandling for de som var randomisert til placebo, var andelen som var svært fornøyd eller fornøyd 233/262 (89,0 %). Ved uke 52, når deltakeren kunne ha hatt opptil fem sykluser av Azzalure-behandling, med den siste i uke 48, var andelen svært fornøyd/fornøyd deltakere 255/288 (84,7 %).

Ingen pasienter testet positivt for toksin-nøytraliserende antistoffer etter å ha mottatt gjentakende behandling over ett år med Azzalure.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Azzalure er ikke forventet å være tilstede i perifert blod i målbare verdier etter i.m. injeksjon av anbefalt dose. Derfor er det ikke utført farmakokinetiske studier med Azzalure.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I reproduksjonsstudier hos rotter og kaniner ble det observert alvorlig maternal toksisitet med implantasjonstap ved høye doser. Ved doser tilsvarende 60 til 100 ganger den anbefalte dosen hos mennesker (50 enheter) hos henholdsvis kaniner og rotter ble det ikke observert noen embryoføtal toksisitet. Ingen teratogene effekter ble observert i disse dyreartene. Hos rotter var fertiliteten hos hann- og hunnrotter nedsatt på grunn av redusert parring som sekundæreffekt av muskel-lammelse ved høye doser.

I kroniske toksisitetsstudier utført på rotter var det ingen indikasjoner på systemisk toksisitet ved doser tilsvarende 75 ganger den anbefalte dosen hos mennesker (50 enheter) likt fordelt mellom høyre og venstre gluteusmuskler.

Studier av akutt toksisitet, kronisk toksisitet og lokal toleranse på injeksjonsstedet viste ingen uvanlige uønskede lokale eller systemiske effekter ved klinisk relevante dosenivåer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Humant albumin 200 g/liter
Laktosemonohydrat

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

Rekonstituert oppløsning:

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 24 timer ved 2–8 °C. Av mikrobiologiske årsaker bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminering.

Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

125 Speywood-enheter som pulver i et hetteglass (type I glass) med propp (halobutyl) og forsegling (aluminium)

Pakningsstørrelse: 1 eller 2 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for bruk, håndtering og avhending skal nøye følges.

Rekonstituering bør utføres i samsvar med regler for god praksis spesielt med henblikk på aseptikk.

Azzalure må rekonstitueres med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Den nødvendige mengden natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, som oppgitt i fortynningstabellen nedenfor, må trekkes opp i en sprøyte for å oppnå en klar og fargeløs rekonstituert oppløsning med følgende konsentrasjon:

Mengde tilsatt oppløsningsvæske (0,9 % natriumkloridoppløsning) til et hetteglass med 125 enheter	Oppnådd dose
0,63 ml	10 E per 0,05 ml
1,25 ml	10 E per 0,1 ml

Den nøyaktige målingen av 0,63 ml eller 1,25 ml kan oppnås ved å bruke sprøyter med graderinger på 0,1 ml og 0,01 ml.

ANBEFALINGER FOR AVHENDING AV KONTAMINERT MATERIALE

Umiddelbart etter bruk og før avhending skal ubrukt rekonstituert Azzalure (i hetteglass eller i sprøyte) bli inaktivert med 2 ml fortynnet oppløsning av natriumhypokloritt på 0,55 eller 1 % (Dakins oppløsning).

Brukte hetteglass, sprøyter og annet materiale skal ikke tømmes og må kastes i godkjente containere og destrueres i overensstemmelse med lokale krav

ANBEFALINGER DERSOM ET UHELL SKULLE SKJE VED HÅNDTERING AV BOTULINUMTOKSIN

- Alt søl fra produktet må tørkes opp: enten ved å bruke absorberende materiale impregnert med en oppløsning av natriumhypokloritt (blekemiddel) ved søl av pulver eller med tørt absorberende materiale ved søl av rekonstituert legemiddel.
- De forurensede overflatene skal rengjøres med absorberende materiale impregnert med en oppløsning av natriumhypokloritt (blekemiddel) og deretter tørkes.
- Dersom et hetteglass er knust, gå frem som beskrevet ovenfor ved å samle forsiktig opp alle knuste glassbiter og tørk opp legemidlet. Unngå kuttskader i huden.
- Dersom legemidlet kommer i kontakt med huden, vask den forurensede huden med en oppløsning av natriumhypokloritt (blekemiddel). Deretter skyll godt med rikelig mengde vann.

- Dersom legemidlet kommer i kontakt med øynene, skyll godt med rikelig mengde vann eller med en oftalmisk øyespylevæske.
- Dersom legemidlet kommer i kontakt med sår, kutt eller sprukken hud, skyll med rikelig mengde vann og treff nødvendige medisinske tiltak avhengig av injisert dose.

Disse instruksjonene for bruk, håndtering og avhending skal følges nøye.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE-164 51 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-5655

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. januar 2010

Dato for siste fornyelse: 28. januar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

12.08.2022