

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azzalure, 125 Speywood-yksikköä, injektiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tyyppin A botuliinitoksiini * Yhdessä injektiopullossa on 125:tä Speywood-yksikköä** vastaava määrä.

* Tyyppin A *Clostridium botulinum* -toksiinin hemagglutiniinikompleksi

**Azzaluren Speywood-yksiköt ovat valmistekohtaisia, eikä niitä voi soveltaa muihin botuliinitoksiinivalmisteisiin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoista.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Azzalure on tarkoitettu

- otsaa maksimaalisesti rypistettäessä ilmaantuvien, kulmakarvojen välisten keskisyvien tai syvien pystysuorien uurteiden ja/tai
- silmänurkkiin maksimaalisesti hymyiltäessä ilmaantuvien keskisyvien tai syvien vaakasuorien uurteiden

ulkonäön tilapäiseen korjaamiseen alle 65-vuotiailla aikuisilla, kun uurteiden syvyydellä on voimakas psyykinen vaikutus potilaaseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Eri lääkevalmisteiden botuliinitoksiinisyksiköissä on eroja. Azzaluren Speywood-yksiköt ovat valmistekohtaisia, eikä niitä voi soveltaa muihin botuliinitoksiinivalmisteisiin.

Pediatriset potilaat

Azzaluren turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla ei ole osoitettu. Azzaluren käyttöä alle 18-vuotiaille potilaille ei suositella.

Antotapa

Azzalurea saavat antaa vain lääkärit, joilla on asianmukainen pätevyys ja kokemusta hoidon käytöstä sekä tarvittavat välineet.

Käyttöönvalmistettu Azzalure tulee käyttää vain yhden potilaan hoitoon vain yhdellä hoitokerralla.

Ohjeet valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseksi, ks. kohta 6.6.

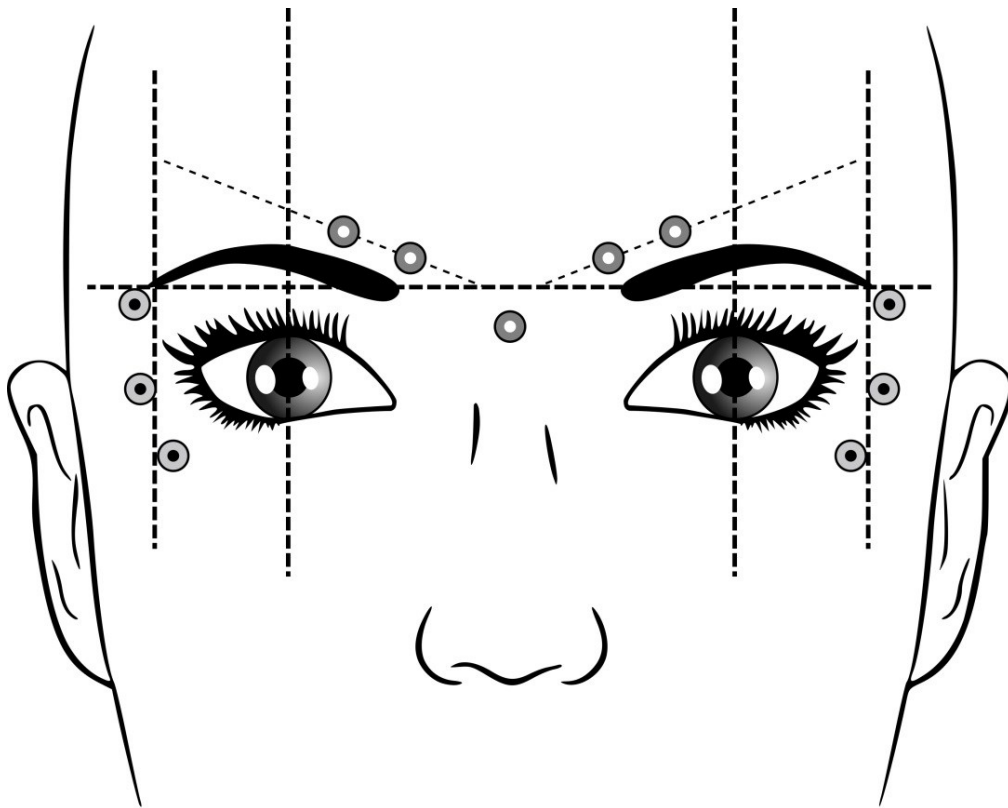
Meikki poistetaan, ja ihoalue puhdistetaan antiseptisellä aineella.

Lihakseen annettavat injektiot tulee antaa sopivan paksuisella sterilillä neulalla.

Hoitojen antoväli riippuu yksittäisen potilaan reaktiosta arvion jälkeen.

Azzalure-hoitoa ei tule antaa useammin kuin 3 kuukauden välein.

Seuraavassa esitetään suositellut injektiokohtat kulmakarvojen välisiin uurteisiin ja silmänurkkien uurteisiin:



- Injektiokohta kulmakarvojen välisiin uurteisiin
- Injektiokohta silmänurkkien uurteisiin

Kulmakarvojen väliset uurteet

Suositusannos on 50 Speywood-yksikköä Azzalurea jaettuna 5 injektiokohtaan. Kuhunkin kohtaan annetaan 10 Speywood-yksikköä lihakseen suorassa kulmassa ihoon nähden.

Kumpaankin corrugatorlihakseen annetaan 2 injektioita ja nenä-otsakulman lähellä sijaitsevaan proceruslihakseen yksi injektio edellä olevan kuvan mukaisesti.

Kyseiset anatomiset kohdat on helpompi tunnistaa, jos ne etsitään ja palpoidaan potilaan rypistäessä otsaansa mahdollisimman paljon. Ennen injektion antamista peukalo tai etusormi painetaan lujasti silmäkuopan reunan alle, jotta silmäkuopan reunan alapuoliselta

ekstravasaatiolta vältytään. Neula tulee pistää injektion aikana ylös ja mediaalisuuntaan. Ptoosiriskin minimoimiseksi on vältettävä injektioiden antamista *levator palpebrae superioris* -lihaksen lähelle etenkin, jos potilaan *depressor supercilii* -kompleksi on suuri. Corrugatorlihakseen annettavat injektiot tulee antaa kyseisen lihaksen keskiosaan, vähintään 1 cm silmäkuopan reunan yläpuolelle.

Kliinisissä tutkimuksissa optimaalinen vaikutus kulmakarvojen välisiin uurteisiin osoitettiin 4 kuukauden ajan injektion annosta. Joillakin potilailla vaste säilyi 5 kuukautta (ks. kohta 5.1).

Silmänurkkien uurteet

Suositusannos on 30 Speywood-yksikköä puolta kohden Azzalurea jaettuna 3 injektiokohtaan. Kuhunkin kohtaan annetaan 10 Speywood-yksikköä lihakseen. Injektion pitää olla lateraalisessa 20–30° kulmassa ihoon nähden ja hyvin pinnallinen. Kaikkien injektiokohtien pitää olla silmän kehälihaksen (*orbicularis oculi*) ulommassa osassa ja riittävän kaukana silmäkuopan reunasta (noin 1–2 cm), kuten ylläoleva kuva osoittaa.

Kyseiset anatomiset kohdat on helpompi tunnistaa, jos ne etsitään ja palpoidaan potilaan hymyillessä maksimaalisesti. Isoon ja pieneen poskipäälihakseen (*zygomaticus major/minor*) injisoimista tulee huolellisesti välttää, jotta suupielen riippuminen ja epäsymmetrinen hymy vältetään.

Yleistä tietoa

Jos hoito epäonnistuu tai sen teho heikkenee, kun hoitojaksot toistetaan, on käytettävä muita hoitomenetelmiä. Jos hoito epäonnistuu ensimmäisen hoitokerran jälkeen, on harkittava seuraavia lähestymistapoja:

- Selvitetään hoidon epäonnistumisen syyt (esim. injektion antaminen väärin lihaksiin, epäasianmukainen injektiotekniikka ja toksiinia neutraloivien vasta-aineiden muodostus)
- A-tyypin botuliinitoksiinihoidon soveltuvuus potilaalle arvioidaan uudelleen

Toistettujen Azzalure-injektioiden tehoa ja turvallisuutta on tutkittu kulmakarvojen välisten uurteiden hoidossa 24 kuukauteen ja 8 toistettuun hoitojaksoon saakka ja silmänurkkien uurteiden hoidossa 12 kuukauteen ja 5 toistettuun hoitojaksoon saakka.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille;
- Ehdotetussa injektio kohdassa on infektio;
- Potilaalla on myasthenia gravis, Lambert–Eatonin myasteeninen oireyhtymä (LEMS) tai amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On varmistettava huolellisesti, että Azzalurea ei injisoida verisuoneen.

Aiemmin todetut hermo-lihasliitoksen häiriöt

Azzaluren käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kliinistä näyttöä voimakkaista hermo-lihasliitoksen häiriöistä tai tällaisten häiriöiden riski. Nämä potilaat saattavat olla tavanomaista herkempiä Azzaluren kaltaisille aineille, mikä voi aiheuttaa liiallista lihasheikkoutta.

Azzalure-injektioiden käyttöä ei suositella, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt dysfagiaa tai aspirointia.

Toksiinin vaikutuksen leviäminen paikallisesti tai muualle elimistöön

Botuliinitoksiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvoin haittavaikutuksia, jotka voivat liittyä toksiinin vaikutusten leviämiseen antopaikasta muualle elimistöön. Hoitoannoksia saaneilla potilailla voi esiintyä korostuneen voimakasta lihasheikkoutta. Nielemis- ja hengitysvaikeudet ovat vakavia ja voivat johtaa kuolemaan.

Potilaille tai heidän hoitajilleen tulee kertoa, että potilaan on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos hänelle kehittyy nielemis-, puhe- tai hengitysvaikeuksia.

Suosituksen mukaista Azzalure-annosta tai -antotiheyttä ei saa ylittää.

On erittäin tärkeää, että potilaan kasvojen anatomia tutkitaan ennen Azzaluren antoa. Kasvojen epäsymmetria, ptoosi, silmäluomien ihon huomattava riippuminen, arvet ja aiempien kirurgisten toimenpiteiden aiheuttamat anatomiset muutokset tulee ottaa huomioon.

Varovaisuutta on noudatettava, jos suunnitellussa Azzalure-injektiokohdassa on tulehdusta tai kohdelihaksen on hyvin heikko tai atrofinen.

Kuten kaikkia lihakseen annettavia injektioita käytettäessä, Azzalure-hoitoa ei suositella potilaille, joiden verenvuotoaika on pidentynyt.

Kuivasilmäisyyttä on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet Azzalure-valmistetta kulmakarvojen välisten uurteiden ja silmänurkkien uurteiden hoitoon (ks. kohta 4.8).

Botuliinitoksiinivalmisteiden, myös Azzalure-valmisteen, käytön yhteydessä voi ilmetä kyynelnesteen erityksen vähentymistä, silmien räpyttelyn vähenemistä ja sarveiskalvon häiriöitä.

Vasta-aineenmuodostus

Tavanomaista tiheämmin tai suurempina annoksina annetut injektiot voivat suurentaa botuliinitoksiinivasta-aineiden kehittymisriskiä. Neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen voi heikentää myöhempien hoitojen kliinistä tehokkuutta.

Botuliinitoksiiniyksiköt eivät ole sovellettavissa eri valmisteiden välillä. Speywood-yksikköinä suositellut annokset ovat erilaisia kuin muiden botuliinitoksiinivalmisteiden annokset.

On ehdottoman tärkeää, että Azzalurea käytetään vain yhden potilaan hoitoon ja vain yhdellä hoitokerralla. Yli jäävä käyttämätön valmiste tulee hävittää kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla.

Lääkkeen valmistelussa ja annossa ja yli jääneen käyttämättömän liuoksen inaktivoinnissa ja hävittämisessä tulee noudattaa erityisiä varotoimia (ks. kohta 6.6).

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Azzaluren ja aminoglykosidien tai muiden hermo-lihasliitoksen toimintaan vaikuttavien aineiden (esim. kuraren kaltaisten aineiden) samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä A-tyypin botuliinitoksiinin vaikutus saattaa voimistua.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Mitään muita kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole ilmoitettu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Azzalurea ei tule käyttää raskauden aikana. Ei ole olemassa tarkkoja tietoja A-tyypin botuliinitoksiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurina annoksina käytettäessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Azzalure ihmisen rintamaitoon. Azzaluren käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa.

Hedelmällisyys

Azzaluren vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole saatu näyttöä Azzaluren suorasta vaikutuksesta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Azzalurella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Valmisteen käyttöön liittyy paikallisen lihaseikkouden tai näköhäiriöiden riski. Nämä oireet voivat heikentää tilapäisesti ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 3 800 potilasta altistui Azzalurelle kliinisissä tutkimuksissa.

Lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten perusteella haittavaikutusten esiintymistiheys ensimmäisen Azzalure-injektion jälkeen oli 22,3 % kulmakarvojen välisiä uurteita hoidettaessa (16,6 % lumehoitoa saaneilla) ja 6,2 % silmänurkkien uurteita hoidettaessa (2,9 % lumehoitoa saaneilla). Useimmat näistä tapahtumista olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja korjautuvia.

Yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia olivat kulmakarvojen välisiä uurteita hoidettaessa päänsärky ja injektiokohdan reaktiot, ja silmänurkkien uurteita hoidettaessa päänsärky, injektiokohdan reaktiot ja silmäluomien turvotus. Yleensä hoitoon tai injektiotekniikkaan liittyvät reaktiot ilmenivät ensimmäisen viikon aikana injektioista ja ne olivat ohimeneviä.

Hoitoon/injektiotekniikkaan liittyvien reaktioiden esiintymistiheys pieneni, kun hoitajaksoja toistettiin. Haittavaikutukset voivat liittyä vaikuttavaan aineeseen, injektiotapaan tai niiden yhdistelmään.

Azzaluren turvallisuusprofiilia kulmakarvojen välisten ja silmänurkkien uurteiden samanaikaisessa hoidossa selvitettiin vaiheen III tutkimuksen avoimessa osassa. Haittavaikutusten luonne ja esiintymistiheys olivat verrattavissa siihen, mitä on havaittu hoidettaessa potilaita näissä käyttöaiheissa erikseen.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti:
 hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
 harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska
 saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kulmakarvojen väliset uurteet:

Hermosto	<u>Hyvin yleiset</u> Päänsärky <u>Yleiset</u> Tilapäinen kasvojen pareesi (johtuu injektiokohdasta proksimaalisesti sijaitsevien kasvolihasten tilapäisestä pareesista, koskee lähinnä otsan pareesia) <u>Melko harvinaiset</u> Huimaus
Silmät	<u>Yleiset</u> Silmien väsyminen, silmäluomien ptoosi, silmäluomien turvotus, kyynelnesteen erityksen voimistuminen, silmien kuivuminen, lihasnykäykset (silmänympärysilhasten nykäykset) <u>Melko harvinaiset</u> Näön heikkeneminen, näön hämärtyminen, diplopia <u>Harvinaiset</u> Silmän liikkeiden häiriö
Iho ja ihonalainen kudος	<u>Melko harvinaiset</u> Kutina, ihottuma <u>Harvinaiset</u> Nokkosihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleiset</u> Pistoskohdan reaktiot (esim. punoitus, turvotus, ärsytys, ihottuma, kutina, tuntuoharha, kipu, epämukavuus, kirvely ja mustelmanmuodostus)
Immuunijärjestelmä	<u>Melko harvinaiset</u> Yliherkkyys

Silmänurkan uurteet:

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Hermosto	<u>Yleiset</u> Päänsärky Tilapäinen kasvojen pareesi (injektiokohdasta proksimaalisesti sijaitsevien kasvolihasten tilapäinen pareesi)
Silmät	<u>Yleiset</u> Silmäluomien turvotus Silmäluomien ptoosi <u>Melko harvinaiset</u> Kuiva silmä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Yleiset</u> Pistoskohdan reaktiot (esim. mustelma, kutina ja turvotus)

Haittavaikutuksia, jotka johtuvat toksiinin vaikutuksen leviämisestä kauas injektiopaikasta, on raportoitu hyvin vähän botuliinitoksiinin yhteydessä (merkittävä lihasheikkous, dysfagia, keuhkokuume ja ne voivat joissakin tapauksissa olla fataaleja.) (ks. kohta 4.4).

Myyntiluvan saamisen jälkeinen kokemus

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Tuntematon
Hermosto	Hypestesia	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasatrofia	Tuntematon

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Liialliset botuliinitoksiiniannokset voivat oletettavasti aiheuttaa hermo-lihasheikkoutta ja monia erilaisia oireita. Ventilaatiotuki voi olla tarpeen, jos liiallinen annos johtaa hengityslihasten halvautumiseen. Yliannostustapauksessa lääkärin tulee seurata potilaan tilaa liiallisen lihasheikkouden tai lihasten halvautumisen varalta. Tarvittaessa on annettava oireenmukaista hoitoa.

Yliannoksen oireet eivät välttämättä ilmene heti injektion jälkeen.

Sairaalahoitoa tulee harkita, jos potilaalla on A-tyyppin botuliinitoksiinimyrkytyksen merkkejä (esim. lihasheikkoutta, ptoosia, diplopiata ja nielemis- ja puhehäiriöitä tai hengityslihasten paresia).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit
ATC-koodi: M03AX01

A-tyyppin *Clostridium botulinum* -toksiinin ensisijainen farmakodynaaminen vaikutus johtuu hoidetun lihaksen kemiallisesta denervaatiosta, joka johtaa lihaksen toimintapotentiaalin mitattavaan pienenemiseen ja lihastoiminnan paikalliseen vähenemiseen tai lihaksen halvautumiseen.

A-tyypin botuliinitoksiini on lihasrelaksantti, joka tilapäisesti heikentää lihasten toimintaa. Injektion jälkeen A-tyypin botuliinitoksiini toimii estämällä hermovälittäjäaine asetyylikoliinin kuljetuksen läpi hermo-lihasliitoksen, joka sijaitsee hermonpääteen ja lihassäikeen välillä. A-tyypin botuliinitoksiinin vaikutustapaan kuuluu neljä päävaihetta, joista kaikkien tulee toimia oikein, jotta vaikutus ilmenee. Vaikutus johtaa lihassupistuksen estymiseen kohdelihaksissa. Vaikutus jatkuu pitkäaikaisesti, kunnes hermo-lihasliitos on palautunut ja lihaksen toiminta palaa ennalleen.

Kliiniset tiedot

Azzalure-valmisteen kliinisen tutkimusohjelman aikana kliinisiin tutkimuksiin osallistui yli 4 500 potilasta, ja noin 3 800 potilasta altistui Azzalurelle.

Kulmakarvojen väliset uurteet

Kliinisissä tutkimuksissa 2 032 potilasta, joilla oli keskisyviä tai syviä pystysuoria uurteita kulmakarvojen välissä, sai hoitoa 50 Speywood-yksikön suuruisilla suositusannoksilla. 305 heistä sai hoitoa 50 yksikön annoksilla kahdessa vaiheen III kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa, ja 1 200 sai hoitoa 50 yksikön annoksilla avoimessa, toistuvilla annoksilla tehdyssä vaiheen III pitkäaikaistutkimuksessa. Loput potilaat saivat hoitoa tukitutkimuksissa ja vaihtelevilla annoksilla toteutetuissa tutkimuksissa.

Vasteen alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 2–3 vrk hoidosta, ja maksimaalinen vaikutus havaittiin päivään 30 mennessä. Azzalure-injektiot vähensivät merkitsevästi kulmakarvojen välisten pystysuorien uurteiden syvyyttä molemmissa vaiheen III lumekontrolloiduissa avaintutkimuksissa enintään 4 kk ajan. Toisessa näistä avaintutkimuksista vaikutus oli edelleen merkitsevä 5 kk kuluttua.

30 päivän kuluttua injektioista tutkijoiden arvio osoitti, että 90 % potilaista (273/305) oli saavuttanut hoitovasteen (kulmakarvojen välissä ei lainkaan tai vain lieviä pystysuoria uurteita, kun otsaa rypistettiin maksimaalisesti), kun taas lumeryhmässä vastaava osuus oli 3 % (4/153). Viisi kuukautta injektion annon jälkeen 17 % (32/190) Azzalure-hoitoa saaneista potilaista reagoivat yhä hoitoon, kun taas kyseisessä tutkimuksessa vastaava luku plaseboa saaneilla potilailla oli 1 % (1/92). Kun potilaat arvioivat omaa tilannettaan maksimaalisen otsan rypistyksen yhteydessä, 82 % (251/305) Azzalure-hoitoa saaneista ja 6 % (9/153) lumehoitoa saaneista arvioi saavuttaneensa hoitovasteen. Eräässä vaiheen III avaintutkimuksessa tutkijat arvioivat, miten suurella osuudella potilaista tilanne oli lievittynyt kahden arviointiportaan verran otsan maksimaalisen rypistykseen yhteydessä; kyseinen osuus oli 77 % (79/103).

177 potilaan alaryhmällä oli levossa keskisyviä tai syviä pystysuoria uurteita kulmakarvojen välissä ennen hoitoa. Kun tutkijat arvioivat tätä potilasryhmää 30 päivän kuluttua hoidosta, he arvioivat 71 %:n (125/177) Azzalure-potilaista saavuttaneen vasteen; lumeryhmässä vastaava osuus oli 10 % (8/78).

Avoimessa, toistuvilla annoksilla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa todettiin, että vasteen alkamiseen kuluva 3 päivän mediaaniaika pysyi samana, kun hoitojaksoja toistettiin. Kun tutkijat arvioivat potilaiden tilanteen otsan maksimaalisen rypistyksen yhteydessä päivänä 30, vasteprocentti pysyi samana eri hoitojaksojen yhteydessä (ja vaihteli 80 %:sta 91 %:iin 5 hoitojakson aikana). Myös toistuvien hoitojaksojen yhteydessä tutkittu vasteprocentti levossa oli samaa luokkaa kuin kerta-annostutkimuksissa (tutkijoiden arvioiden mukaan Azzalure-ryhmän vasteprocentti 30 päivän kuluttua hoidosta oli 56–74 %).

Silmänurkkien uurteet

Kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa hoidettiin suositellulla annoksella (30 Speywood-yksikköä puolta kohden) 308 potilasta, joilla oli maksimaalisesti hymyillessä keskisyviä tai syviä uurteita silmänurkissa. Näistä potilaista 252 hoidettiin vaiheen III kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa ja 56 potilasta vaiheen II kaksoissokkoutetussa annosvälitutkimuksessa.

Vaiheen III tutkimuksessa Azzalure-injektiot vähensivät lumehoitoon verrattuna merkitsevästi silmänurkkien uurteiden vaikeusastetta ($p \leq 0,001$) 4, 8, ja 12 viikon kohdalla (tutkijoiden arvio maksimaalisesti hymyillessä). Kun tutkittavat arvioivat tyytyväisyyttä silmänurkkien uurteiden ulkonäköön, Azzaluren ja lumehoidon välillä oli merkitsevä ero ($p \leq 0,010$) Azzaluren hyväksi 4, 8, 12 ja 16 viikon kohdalla.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma 4 viikon kuluttua injektioista: Tutkijoiden arvio osoitti, että 47,2 % (119/252) potilaista oli vastannut hoitoon (ei uurteita tai vähäisiä uurteita silmänurkissa maksimaalisesti hymyillessä), kun taas vastaava luku lumehoitoryhmässä oli 7,2 % (6/83).

Post hoc -analyysissä samassa aikapisteessä, 4 viikkoa injektion jälkeen, 75 % (189/252) Azzalure-hoitoa saaneista potilaista oli saavuttanut vähintään yhden asteen paranemisen maksimaalisesti hymyillessä, kun taas vastaava luku lumehoitoryhmässä oli vain 19 % (16/83).

Yhteensä 315 tutkittavaa osallistui vaiheen III tutkimuksen avoimeen jatkovaiheeseen, jossa he saattoivat saada hoitoa samanaikaisesti sekä silmänurkkien että kulmakarvojen välisiin uurteisiin. Vaiheen III tutkimuksen kaksoissokko- ja avoimessa vaiheessa Azzalure-hoitoa saaneet potilaat saivat mediaanimäärän 3 hoitoa silmänurkkien uurteisiin. Mediaaniaika silmänurkkien uurteisiin saatujen injektioiden välillä riippui suurelta osin tutkimussuunnitelmasta ja vaihteli 85:sta 108:aan päivään. Tulokset osoittivat, että teho säilyy toistetuissa hoidoissa yli yhden vuoden ajan. Potilaiden tyytyväisyystasot viikolla 4, 16 ja 52 osoittavat, että ensimmäisen Azzalure-hoidon jälkeen 165 tutkittavaa 252:sta (65,5 %) oli joko hyvin tyytyväisiä tai tyytyväisiä silmänurkkiensa uurteiden ulkonäköön.

Viikolla 16, 4 viikkoa sen jälkeen, kun Azzalure-ryhmään A-osassa satunnaistetut saivat Azzalure-hoitoa tai lumehoitoryhmään satunnaistetut saivat lumehoitoa, hyvin tyytyväisten tai tyytyväisten osuus oli 233/262 (89,0 %). Viikolla 52, kun tutkittavat olivat voineet saada enintään viisi hoitajaksoa Azzalure-hoitoa, joista viimeinen oli ollut viikolla 48, hyvin tyytyväisten/tyytyväisten tutkittavien osuus oli 255/288 (84,7 %).

Yhdenkään potilaan toksinia neutraloivien vasta-aineiden testitulokset ei ollut positiivinen sen jälkeen, kun he olivat saaneet toistetusti Azzalure-hoitoa yli yhden vuoden ajan.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun suositusannoksia Azzalurea annetaan injektiona lihakseen, lääkettä ei oletettavasti esiinny ääreisveressä mitattavina pitoisuuksina. Näin ollen Azzaluren farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja kanilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa havaittiin vaikeaa emoon kohdistuvaa toksisuutta ja alkioiden kiinnittymisen heikkenemistä suuria annoksia käytettäessä. Alkio-/sikiötoksisuutta ei havaittu, kun kanille annettiin 60 kertaa ihmisen suositusannoksia (50 yks.) ja rotalle 100 kertaa ihmisen suositusannoksia vastaavia annoksia. Näillä lajeilla ei havaittu teratogeenisuutta. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys heikkeni, sillä suurten annosten aiheuttama lihasten halvautuminen vähensi parittelua.

Rotalla tehdyssä pitkäaikaistoksisuustutkimuksessa ei havaittu mitään systeemiseen toksisuuteen viittaavaa, kun eläimille annettiin 75 kertaa ihmisen suositusannoksia (50 yks.) vastaavia annoksia, jotka jaettiin puoliksi oikeaan ja vasempaan pakaralihakseen.

Akuuttia toksisuutta, pitkäaikaistoksisuutta ja pistoskohdan paikallista siedettävyyttä koskeneissa tutkimuksissa ei havaittu epätavallisia paikallisia tai systeemisiä haittavaikutuksia kliinisesti relevantteja annoksia käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini, 200 g/l.
Laktoosimonohydraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käyttövalmis liuos:

Valmisteen on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei valmistuksessa ole käytetty menetelmää, joka estää mikrobikontaminaation.

Jos liuosta ei käytetä välittömästi, sen säilytysaika ja käyttö ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

125 Speywood-yksikköä kuiva-aineessa injektio­p­ul­los­sa (tyypin I lasia), jossa tulppa (halobutyylia) ja sinetti (alumiinia).

Pakkauskoot: 1 tai 2 injektiopulloa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeita on noudatettava tarkoin.

Käyttöönvalmistuksessa on noudatettava hyviä käytäntöjä etenkin aseptiikan suhteen. Azzalure on saatettava käyttövalmiiksi 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä. Alla olevan laimennustaulukon mukainen määrä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä vedetään ruiskuun, jotta saadaan käyttövalmis kirkas ja väritön liuos, jonka pitoisuus on seuraava:

Lisätyn liuottimen määrä (0,9 % natriumkloridiliuosta) 125 yksikön injektiopulloon	Saatava annos
0,63 ml	10 yksikköä (0,05 ml:aa kohti)
1,25 ml	10 yksikköä (0,1 ml:aa kohti)

0,63 ml:n tai 1,25 ml:n tilavuus pystytään mittaamaan tarkasti ruiskuilla, joihin on merkitty mitta-asteikko, jonka mittavälit ovat 0,1 ml ja 0,01 ml.

KONTAMINOITUNEEN MATERIAALIN HÄVITTÄMISTÄ KOSKEVAT SUOSITUKSET

Käyttämätön, käyttövalmiiksi sekoitettu Azzalure (injektiopullossa tai ruiskussa) tulee inaktivoida 2 ml:lla laimeaa 0,55 % tai 1 % natriumhypokloriittiliuosta (Dakinin liuos) välittömästi käytön jälkeen ja ennen hävittämistä.

Käytettyjä injektiopulloja, ruiskuja ja materiaaleja ei pidä tyhjentää, vaan ne tulee asettaa asianmukaisiin astioihin ja hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

SUOSITUKSET BOTULIINITOKSIININ KÄSITTELYN YHTEYDESSÄ MAHDOLLISESTI TAPAHTUVIEN VAHINKOJEN VARALTA

- Kaikki kuiva-aineroiskeet on pyyhittävä runsaaseen natriumhypokloriittiliuokseen (valkaisuaineeseen) kastetulla imukykyisellä materiaalilla. Käyttövalmiin liuoksen roiskeet taas pyyhitään kuivalla, imukykyisellä materiaalilla.
- Kontaminoituneet pinnat tulee puhdistaa runsaaseen natriumhypokloriittiliuokseen (valkaisuaineeseen) kastetulla imukykyisellä materiaalilla, minkä jälkeen pinnat kuivataan.
- Jos injektiopullo rikkoutuu, toimitaan edellä kuvattuun tapaan. Lasinsirpaleet kerätään ja valmiste pyyhitään varovasti, ihon rikkoutumista välttämällä.
- Jos valmistetta joutuu iholle, altistunut alue pestään natriumhypokloriittiliuoksella (valkaisuaine) ja huuhdellaan sitten runsaalla vedellä.
- Jos valmistetta joutuu silmiin, ne tulee huuhdella runsaalla vedellä tai silmähuuhteella.
- Jos valmistetta joutuu haavaan, viiltoon tai ihovaurioon, alue huuhdellaan runsaalla vedellä, minkä jälkeen ryhdytään asianmukaisiin hoitotoimiin injisoidun annoksen mukaisesti.

Näitä käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeita on noudatettava tarkoin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24660

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.4.2009
Ensimmäisen uudistamisen päivämäärä: 2.7.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azzalure125 Speywood-enheter, pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Botulinumtoxin typ A* Mängd motsvarande 125 Speywood-enheter** (E) per injektionsflaska.

**Clostridium botulinum* toxin typ A hemagglutininkomplex

**Speywood-enheterna i Azzalure är specifika för preparatet och är inte utbytbara med andra botulinumtoxinpreparat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Azzalure är indicerat för tillfällig förbättring av måttliga till uttalade

- glabellaveck (vertikala rynkor mellan ögonbrynen), som uppkommer när man rynkar pannan och / eller
- rynkor vid sidan av ögonen (kråksparkar) som uppkommer när man ler

hos vuxna patienter under 65 års ålder, i de fall rynkorna har en betydande psykologisk påverkan på patienten.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering:

Enheterna för botulinumtoxin är olika beroende på läkemedel. Speywood-enheterna i Azzalure är specifika för preparatet och är inte utbytbara med andra botulinumtoxinpreparat.

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt för Azzalure för individer under 18 års ålder har inte studerats. Azzalure ska inte användas av personer under 18 år.

Administreringssätt:

Azzalure ska endast ges av läkare med lämpliga kvalifikationer och kunskap om denna behandling, och som har den utrustning som behövs.

Efter beredning ska Azzalure endast användas till en patientbehandling vid ett behandlingstillfälle.

För instruktion för hur produkten ska spädas innan administrering, se avsnitt 6.6.

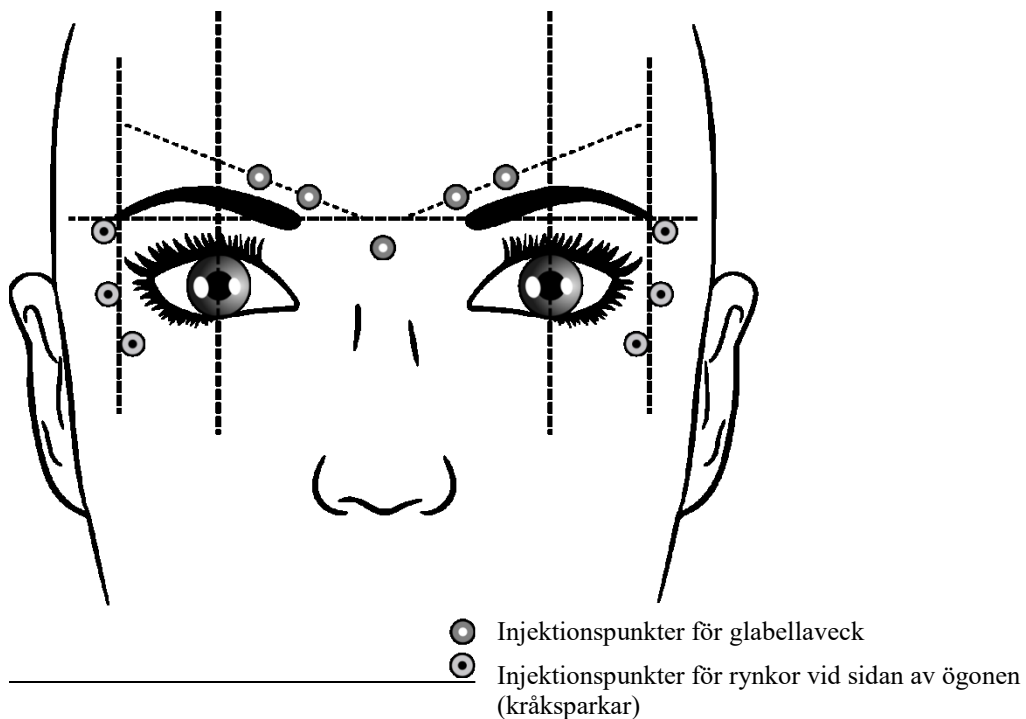
Avlägsna eventuellt smink och desinficera huden med ett lokalantiseptikum.

Intramuskulära injektioner ska injiceras vinkelrätt mot huden med en steril nål i passande storlek.

Behandlingsintervallen bestäms efter bedömning av patientens individuella respons.

Behandlingsintervallen skall inte vara tätare än 3 månader.

Rekommenderade injektionspunkter för glabellaveck och för rynkor vid sidan av ögonen (kråksparkar) visas nedan:



Glabellaveck

Rekommenderad dos är 50 Speywood-enheter av Azzalure uppdelat på 5 injektionsställen, 10 Speywood-enheter administreras intramuskulärt, i rät vinkel mot huden, på vart och ett av de 5 injektionspunkterna: två injektioner i varje korrugatormuskel och en i procerusmuskeln nära den nasofrontala vinkeln, såsom visas ovan.

De anatomiska orienteringspunkterna är lättare att identifiera och palpera vid maximal rynkning av pannan. Före injektion placeras tummen eller pekfingret med ett fast tryck under kanten av ögonhålan för att undvika extravasering under ögonhålskanten. Nålen ska riktas uppåt och medialt under injektionen. För att minska risken för ptos, ska injektioner nära muskeln *levator palpebrae superioris* undvikas, särskilt hos patienter med stora muskler som sänker ögonbrynen (*depressor supercilii*). Injektioner i korrugatormuskeln ska placeras centralt i muskeln, minst 1 cm ovanför ögonhålets kant.

I kliniska studier har optimal effekt vid glabellaveck visats upp till 4 månader efter injektionstillfället. Hos en del patienter har effekt visats även efter 5 månader (se avsnitt 5.1).

Rynkor vid sidan av ögonen (kråksparkar)

Rekommenderad dos på vardera sida är 30 Speywood-enheter av Azzalure uppdelat på 3 injektionsställen: 10 Speywood-enheter administreras intramuskulärt på vart och ett av injektionspunkterna. Injektionen ska ges lateralt (20-30° vinkel) mot huden och mycket ytligt. Alla injektionspunkter bör vara på den yttre delen av *orbicularis oculi* muskeln och tillräckligt långt från den orbitala gränsen (cirka 1-2 cm) som visas ovan.

De anatomiska orienteringspunkterna är lättare att identifiera och palpera vid maximalt leende. Försiktighet måste iaktas för att undvika att injicera i musklerna *zygomaticus major/minors* för att förhindra att mungipan hänger med ett asymmetriskt leende som följd.

Generell information

Vid behandlingssvikt eller om effekten avtar efter upprepade injektioner bör alternativa behandlingsmetoder användas. Vid behandlingssvikt efter den första behandlingen, bör följande åtgärder övervägas:

- analys av orsakerna till misslyckandet, t.ex. injektion i fel muskler, felaktig injektionsteknik och bildning av toxinneutraliserande antikroppar
- förnyad bedömning av lämpligheten att behandla med botulinumtoxin typ A.

Effekt och säkerhet vid upprepade injektioner av Azzalure har utvärderats för glabellaveck upp till 24 månader för 8 behandlingscykler och för rynkor vid sidan av ögonen (kråksparkar) upp till 12 månader för 5 behandlingscykler.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;

- Vid infektion på det planerade injektionsstället;
- Vid myastenia gravis, Eaton-Lamberts syndrom eller amyotrofisk lateralskleros.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas för att säkerställa att Azzalure inte injiceras i ett blodkärl.

Kända neurologiska sjukdomar

Azzalure ska användas med försiktighet till patienter med risk för, eller kliniska tecken på, markant nedsatt neuromuskulär transmission. Sådana patienter kan ha ökad känslighet för medel som Azzalure, vilka kan orsaka kraftig muskelsvaghet.

Injektion med Azzalure rekommenderas inte till patienter som har dysfagi eller aspiration i anamnesen.

Spridning av den toxiska effekten lokalt och på avstånd från injektionsstället

Biverkningsreaktioner med möjligt samband till spridning av toxinets effekter till ställen långt bort från administreringsstället har i mycket sällsynta fall rapporterats med botulinumtoxin. Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan få uttalad muskelsvaghet. Svälj- och andningssvårigheter är allvarliga och kan leda till döden.

Patienter eller vårdgivare ska rådas att omedelbart söka läkarvård om svälj-, tal- eller andningssvårigheter uppstår.

Rekommenderad dos och administreringsfrekvens för Azzalure får inte överskridas.

Det är viktigt att studera patientens ansiktsanatom i före administrering av Azzalure.

Ansiktsasymmetri, ptos, kraftig dermatokalasis, ärrbildning och förändringar av denna anatomi till följd av tidigare kirurgiska ingrepp ska beaktas.

Försiktighet bör iakttas om Azzalure används på injektionsställe(n) med pågående inflammation eller när uttalad svaghet eller atrofi föreligger i den utvalda muskeln.

På samma sätt som med andra intramuskulära injektioner, bör inte Azzalure användas till patienter med förlängd blödningstid.

Torra ögon har rapporterats vid behandling med Azzalure av glabellaveck och rynkor vid sidan av ögonen (kråksparkar) (se avsnitt 4.8). Minskad tårproduktion, minskad blinkning och hornhinn sjukdomar kan förekomma vid behandling med botulinumtoxin, inklusive Azzalure.

Bildning av antikroppar

Injektioner med tätare intervall eller i högre doser kan öka risken för bildning av antikroppar mot botulinumtoxin. Bildningen av neutraliserande antikroppar kan kliniskt minska effekten av efterföljande behandling.

Enheterna av botulinumtoxin är inte utbytbara från en produkt till en annan. De rekommenderade doserna i Speywoodenheter är inte desamma för andra botulinumtoxinprodukter.

Azzalure får endast användas till en patientbehandling vid ett behandlingstillfälle. Rester av oanvänd produkt måste kasseras enligt beskrivning i avsnitt 6.6. Särskilda försiktighetsåtgärder ska vidtas såväl vid beredning och administrering som vid inaktivering och kassering av återstående oanvänd lösning (se avsnitt 6.6).

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med Azzalure och aminoglykosider eller andra medel som interfererar med neuromuskulär transmission (t.ex. kurareliknande medel) ska endast användas med försiktighet, eftersom effekten av botulinumtoxin typ A kan potentieras.

Inga interaktionsstudier har genomförts. Inga andra interaktioner av klinisk betydelse har rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Azzalure ska inte användas under graviditet. Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med botulinumtoxin typ A saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Amning

Det finns ingen information om huruvida Azzalure passerar över i bröstmjolk. Användning av Azzalure under amning kan inte rekommenderas.

Fertilitet

Det finns ingen klinisk dokumentation om påverkan på fertiliteten vid användning av Azzalure. Det finns inget stöd från djurstudier att Azzalure skulle ha någon effekt på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Azzalure har en liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det finns en potentiell risk för begränsad muskelsvaghet eller synstörningar i samband med användning av detta läkemedel, vilket tillfälligt kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.9 Biverkningar

Cirka 3800 patienter exponerades för Azzalure i olika kliniska prövningar.

Baserat på placebokontrollerade kliniska studier, var den observerade frekvensen av biverkningar efter den första injektionen av Azzalure 22,3% för behandling av glabellaveck (16,6% för placebo) och 6,2% för behandling av rynkor vid sidan av ögonen sk. kråksparkar (2,9% för placebo). De flesta biverkningarna var av mild till måttlig svårighetsgrad och reversibla.

De vanligast förekommande biverkningarna var huvudvärk och reaktioner på injektionsstället för behandling av glabellaveck och huvudvärk, reaktioner på injektionsstället och ögonlocksödem för behandling av rynkor vid sidan av ögonen sk. kråksparkar.

I allmänhet uppträder biverkningar som har samband med behandlingen/injektionstekniken inom den första veckan efter injektion och är övergående. Incidensen av biverkningar som hade samband med behandling/injektionsteknik minskade vid upprepade behandlingcykler.

Biverkningar kan vara relaterade till den aktiva substansen, injektionssättet eller en kombination av båda.

Säkerhetsprofilen för Azzalure för samtidig behandling av glabellaveck och rynkor vid sidan av ögonen, kråksparkar, utvärderades i den öppna delen av fas III-studien. Biverkningsform och även frekvensen av dessa kan jämföras med de som observerats vid behandling av respektive indikation.

Biverkningsfrekvensen klassificeras på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

För glabellaveck:

Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Huvudvärk <u>Vanliga</u> Övergående ansiktspares (på grund av tillfällig pares av ansiktsmuskulerna proximalt till injektionsstället, främst ögonbryns pares) <u>Mindre vanliga</u> Yrsel
Ögon	<u>Vanliga</u> Astenopi, ögonlocksptos, ögonlocksödem, ökad tårproduktion, torra ögon, muskelryckningar (ryckningar i musklerna runt ögonen) <u>Mindre vanliga</u> Synnedsättning, dimsyn, diplopi <u>Sällsynta</u> Störning av ögonrörelserna
Hud och subkutan vävnad	<u>Mindre vanliga</u> Klåda, utslag <u>Sällsynta</u> Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid	<u>Mycket vanliga</u> Reaktioner på injektionsstället (t.ex. erytem, ödem,

administreringsstället	irritation, hudutslag, klåda, parestesier, smärta, obehag, sveda och blåmärke)
Immunsystemet	<u>Mindre vanliga</u> Överkänslighet

För rynkor vid sidan av ögonen (kråksparkar):

Organsystem	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga</u> Huvudvärk Övergående ansiktspares (på grund av tillfällig pares av ansiktsmusklerna proximalt till injektionsstället),
Ögon	<u>Vanliga</u> Ögonlocksödem Ögonlocksptos <u>Mindre vanliga</u> Torra ögon
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Vanliga</u> Reaktioner på injektionsstället (t.ex. blåmärke, klåda och ödem)

Biverkningar som uppkommer genom spridning av toxinets effekter till områden långt från injektionsstället har i mycket sällsynta fall rapporterats för botulinumtoxin (kraftig muskelsvaghet, dysfagi, aspirationspneumoni med fatal utgång i vissa fall) (se avsnitt 4.4).

Erfarenhet efter godkännandet för försäljning

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Hypoestesi	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelatrofi	Ingen känd frekvens

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

För höga doser av botulinumtoxin kan förväntas ge neuromuskulär svaghet med många olika symtom. Andningsstöd kan behövas i de fall då för höga doser orsakar paralytisk av andningsmusklerna. Vid överdosering ska patienten övervakas medicinskt med avseende på symtom på kraftig muskelsvaghet eller muskelparalytisk. Symtomatisk behandling ska vid behov sättas in.

Symtom på överdosering kanske inte visar sig omedelbart efter injektion.

Inläggning på sjukhus bör övervägas för patienter som visar symtom på förgiftning med botulinumtoxin typ A (t.ex. en kombination av muskelsvaghet, ptos, diplopi, svälj- och talsvårigheter eller pares av andningsmusklerna).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappande medel, perifert verkande

ATC-kod: M03AX01

Den primära farmakodynamiska effekten av *Clostridium botulinum* toxin typ A beror på kemisk denivering av den behandlade muskeln, vilket medför en mätbar minskning av den samlade muskulära aktionspotentialen, och orsakar en begränsad reduktion, eller paralytisk, av muskelaktiviteten.

Botulinumtoxin typ A är ett muskelavslappande medel som tillfälligt försvagar musklernas aktivitet. Efter injektion, verkar botulinumtoxin typ A genom att blockera transporten av neurotransmittorn acetylkolin över den neuromuskulära förbindelsepunkten, som ligger mellan nervändan och muskelfibern. Verknings sättet av botulinumtoxin typ A innefattar fyra huvudsteg som alla måste fungera felfritt för att uppnå avsedd effekt. Åtgärden leder till att förhindra muskelkontraktion i de avsedda musklerna. Effekten består tills återhämtning har skett och muskelaktiviteten återvänder.

Kliniska data

Under den kliniska utvecklingen av Azzalure inkluderades mer än 4 500 patienter i olika kliniska prövningar och cirka 3 800 patienter exponerades för Azzalure.

Glabbaveck

I kliniska studier har 2 032 patienter med måttliga till uttalade glabbaveck behandlats med rekommenderad dos på 50 Speywood-enheter. Av dessa behandlades 305 med 50 E i två pivotala dubbelblinda, placebokontrollerade fas III-studier och 1 200 behandlades med 50 E i en öppen långtidsstudie fas III med upprepade doser. De återstående patienterna behandlades i stödjande studier och doseringsstudier.

Mediantiden till respons var 2 till 3 dagar efter behandling, med maximal effekt dag trettio. I båda de pivotala placebokontrollerade fas III-studierna gav injektioner av Azzalure en signifikant minskning av glabellavecken i upp till 4 månader. Effekten var fortfarande signifikant efter 5 månader i en av de två pivotala studierna.

Trettio dagar efter injektionen uppskattade prövarna att 90 % (273/305) av patienterna hade svarat på behandlingen (uppvisade inga eller svaga glabellaveck vid maximal rynkning av pannan) jämfört med 3 % (4/153) av de placebobehandlade patienterna. Fem månader efter injektionen av Azzalure svarade 17% (32/190) av patienterna fortfarande på behandlingen jämfört med 1% (1/92) av patienterna som behandlades med placebo i den aktuella studien. Patienternas egen uppskattning vid maximal rynkning av pannan efter trettio dagar gav en responsfrekvens på 82 % (251/305) för dem som behandlats med Azzalure och 6 % (9/153) för dem som behandlats med placebo. Andelen patienter som uppvisade en tvågradig förbättring, enligt prövarens bedömning, vid maximal rynkning av pannan var 77 % (79/103) i den pivotala fas III-studie där denna bedömning gjordes.

En undergrupp på 177 patienter hade måttliga eller uttalade glabellaveck i vila före behandling. Prövarnas bedömning av denna population, trettio dagar efter behandling, visade att 71 % (125/177) av de patienter som behandlats med Azzalure ansågs svara på behandlingen jämfört med 10 % (8/78) av de patienter som behandlats med placebo.

Den öppna långtidsstudien med upprepade doser visade att mediantiden på 3 dagar till respons kvarstod under upprepade doseringscykler. Responsfrekvensen vid maximal rynkning av pannan, enligt prövarens bedömning, vid dag 30 kvarstod under upprepade behandlingscykler (varierade mellan 80 % och 91 % under de 5 cyklerna). Responsfrekvensen i vila under upprepade doseringscykler överensstämde också med endosstudier, där prövarna ansåg att 56 % till 74 % av de patienter som behandlats med Azzalure visade behandlingssvar trettio dagar efter behandling. Inget av de kliniska effektmåten omfattade objektiv utvärdering av den psykologiska inverkan.

Rynkor vid sidan av ögonen (kråksparkar):

I kliniska studier har 308 patienter med måttliga till uttalade rynkor vid sidan av ögonen, som ses vid maximalt leende, behandlats med den rekommenderade dosen på 30 Speywood-enheter per sida i dubbelblinda studier. Av dessa behandlades 252 patienter i en Fas III dubbelblind placebokontrollerad studie och 56 patienter behandlades i en Fas II dubbelblind dosintervallstudie.

I Fas III-studien, reducerade Azzalureinjektionerna signifikant svårighetsgraden av rynkorna vid sidan av ögonen jämfört med placebo ($p \leq 0.001$) vid 4, 8 och 12 veckor (bedömt vid maximalt leende av klinisk prövningsledare). För försökspersonernas tillfredsställelse fanns en statistiskt signifikant skillnad mellan Azzalure och placebo ($p \leq 0.010$) till förmån för Azzalure vid 4, 8 12 och 16 veckor.

Det primära effektmåttet var 4 veckor efter injektion: bedömningen från kliniska prövningsledare visade att 47,2% (119/252) av patienterna hade svarat på behandlingen (inga eller svaga rynkor vid sidan av ögonen vid maximal leende), jämfört med 7,2% (6 / 83) av de placebobehandlade patienterna.

I en post-hoc-analys, vid samma tidpunkt, 4 veckor efter injektion, hade 75% (189/252) av

patienterna som behandlats med Azzalure åtminstone en gradskillnad i förbättring av rynkorna vid maximalt leende jämfört med endast 19% (16/83) av de placebobehandlade patienterna.

Totalt 315 personer ingick i den öppna förlängningsfasen av fas III-studien där de kunde behandlas samtidigt för både rynkor vid sidan av ögonen och glabellaveck.

Patienter som behandlats med Azzalure i den dubbelblinda och öppna fasen av Fas III-studien erhöll en median på 3 behandlingar för rynkor vid sidan av ögonen. Median intervallet mellan injektionerna för rynkor vid sidan av ögonen, som till stor del bestämdes av försöksprotokollets design, varierade från 85 till 108 dagar. Resultaten visade att effekten upprätthölls med upprepade behandlingar över en period av ett år.

Patienttillfredsställelsen vid 4, 16 och 52 veckor efter en första Azzalurebehandling visar att 165/252 patienter (65,5%) antingen var nöjda eller mycket nöjda med utseendet av sina rynkor vid sidan av ögonen.

Vid vecka 16, 4 veckor efter en andra Azzalurebehandling för dem som randomiserats till Azzalure i del A eller efter den första behandlingen för dem som randomiserats till placebo, uppgick andelen som var mycket nöjda eller nöjda till 233/262 (89,0%). Vecka 52, när försökspersonerna hade fått upp till fem cykler av Azzalurebehandling (sista gången vid 48 veckor) var andelen mycket nöjda/nöjda patienter 255/288 (84,7%).

Ingen patient testades positivt för toxin-neutraliserande antikroppar efter upprepade behandlingar med Azzalure under ett år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Azzalure förväntas inte finnas i perifert blod i mätbara nivåer efter intramuskulär injektion av rekommenderad dos. Därför har inga farmakokinetiska studier genomförts med Azzalure.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I reproduktionsstudier på råtta och kanin observerades kraftig maternell toxicitet förenad med implantationsförluster vid höga doser. Vid doser motsvarande 60 till 100 gånger rekommenderad human dos (50 E) hos kanin respektive råtta observerades ingen embryofetal toxicitet. Inga teratogena effekter observerades hos dessa arter. Hos råtta minskade fertiliteten hos hanar och honor på grund av minskad parning sekundärt till muskelparalys vid höga doser.

I en kronisk toxicitetsstudie som genomfördes på råtta förekom inga tecken på systemisk toxicitet vid doser motsvarande 75 gånger rekommenderad human dos (50 E) delad lika på höger och vänster gluteusmuskel.

Studier på akut toxicitet, kronisk toxicitet och lokal tolerans på injektionsstället visade inte några ovanliga lokala eller systemiska effekter vid kliniskt relevanta dosnivåer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin 200 g/l.
Laktosmonohydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Färdigberedd lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för förvaring upp till 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel, om inte rekonstitueringsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering, ska produkten användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsvillkor användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

125 Speywood-enheter i ett pulver i en injektionsflaska (typ I-glas), med propp (halobutylgummi) och försegling (aluminium).

Förpackningsstorlek om 1 eller 2 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningarna för användning, hantering och destruktion ska noggrant följas.

Beredning ska ske i enlighet med god sed, särskilt när det gäller aseptik.

Azzalure måste spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion.

Enligt spädningstabellen nedan, ska angiven mängd natriumkloridlösning för injektion 9 mg/ml (0,9 %) dras upp i en spruta för att erhålla en klar och färglös rekonstituerad lösning med följande koncentration:

Mängd tillsatt lösningsmedel (9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning) till en 125 E-flaska	Färdig dos
0,63 ml	10 E per 0,05 ml
1,25 ml	10 E per 0,1 ml

Korrekt uppmätning av 0,63 ml eller 1,25 ml kan ske genom att använda sprutor graderade i steg om 0,1 ml och 0,01 ml.

REKOMMENDATIONER FÖR DESTRUKTION AV KONTAMINERAT MATERIAL

Omedelbart efter användning och före kassering ska allt oanvänt färdigberett Azzalure (i injektionsflaskan eller i sprutan) inaktiveras med 2 ml utspädd natriumhypokloritlösning i koncentrationen 0,55 % eller 1 % (Dakins lösning).

Använda injektionsflaskor, sprutor och material ska inte tömmas utan måste slängas i lämpliga behållare och kasseras i enlighet med lokala föreskrifter.

REKOMMENDATIONER VID EN EVENTUELL OLYCKA VID HANTERINGEN AV BOTULINUMTOXIN

- Allt spill måste torkas upp: antingen med ett absorberande material indränkt i natriumhypokloritlösning (blekmedel), när det gäller pulvret, eller med ett torrt absorberande material, när det gäller den färdigberedda produkten.
- Förorenade ytor ska rengöras med ett absorberande material indränkt i natriumhypokloritlösning (blekmedel) och sedan torkas av.
- Följ anvisningarna ovan om en injektionsflaska går sönder. Plocka försiktigt upp glasbitarna och torka upp produkten. Var försiktig så att du inte skär dig.
- Om produkten kommer i kontakt med huden, tvätta hudområdet med natriumhypokloritlösning (blekmedel) och skölj sedan ordentligt med riklig mängd vatten.
- Om produkten kommer i kontakt med ögonen, skölj ordentligt med riklig mängd vatten eller med en lösning för ögontvätt.
- Om produkten kommer i kontakt med ett sår (skärsår eller sticksår), skölj med riklig mängd vatten och vidta lämpliga medicinska åtgärder beroende på injicerad dos.

Dessa instruktioner för användning, hantering och destruktion ska följas noggrant.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower

Färögatan 33
SE-164 51 Kista
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24660

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.4.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 2.7.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.6.2021