

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NeuroBloc 5000 E/ml injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 5000 E botulismetoksin type B.
Hvert 0,5 ml hætteglas indeholder 2500 E botulismetoksin type B.
Hvert 1,0 ml hætteglas indeholder 5000 E botulismetoksin type B.
Hvert 2,0 ml hætteglas indeholder 10.000 E botulismetoksin type B.
Fremstillet i *Clostridium botulinum* serotype B (bønnestamme) celler.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.
Klar og farveløs til lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

NeuroBloc er indiceret til behandling af cervikal dystoni (torticollis) hos voksne.

4.2 Dosering og administration

NeuroBloc bør kun indgives af en læge med kendskab til og erfaring i behandling af cervikal dystoni og i anvendelse af botulismetoksiner.

Begrænset kun til hospitalsanvendelse.

Dosering

Den indledende dosis er 10.000 E og skal fordeles mellem de to til fire muskler, som er mest påvirkede. Data fra kliniske undersøgelser tyder på, at effekten er dosisafhængig, men da disse undersøgelser ikke havde styrke til en sammenligning, viser de ikke en signifikant forskel mellem 5000 E og 10.000 E. En initialdosis på 5000 E kan derfor også overvejes, men en dosis på 10.000 E kan øge sandsynligheden for klinisk udbytte.

Injektioner bør gentages efter behov for at bibeholde god funktion og minimere smerter. I langvarige kliniske undersøgelser var den gennemsnitlige doseringshyppighed ca. hver 12. uge, dette kan dog variere fra person til person, og en del af patienterne opretholdt en betydelig forbedring i forhold til basislinjen i 16 uger eller længere. Doseringshyppigheden bør derfor tilpasses, baseret på klinisk bedømmelse/respons af den enkelte patient.

Til patienter med reduceret muskelmasse bør dosen justeres i henhold til den enkelte patients behov.

Styrken af dette lægemiddel er udtryk i NeuroBloc 5000 E/ml. Disse enheder kan ikke skiftes med de enheder, der anvendes til at udtrykke styrken af andre botulismetoksinpræparater (se pkt. 4.4).

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre personer ≥ 65 år.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der er ikke blevet udført undersøgelser på patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. De farmakologiske egenskaber angiver dog ikke noget behov for at justere dosen.

Pædiatrisk population

NeuroBlocs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

NeuroBloc må kun indgives ved intramuskulær injektion. Man skal være særlig forsigtig med at sikre, at NeuroBloc ikke injiceres i et blodkar.

Den indledende dosis er 10.000 E og skal fordeles mellem de to til fire muskler, som er mest påvirkede.

For at gøre det muligt at dele den totale dosis i flere indsprøjtninger, kan NeuroBloc fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og opløsningen skal straks anvendes. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Der må ikke gives NeuroBloc til personer med kendte neuromuskulære sygdomme (f.eks. amyotrofisk lateralsklerose eller perifer neuropati) eller kendte neuromuskulære transmissionssygdomme (f.eks. myasthenia gravis eller Eaton-Lambert's syndrom).

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

NeuroBloc anbefales kun til intramuskulær injektion.

NeuroBlocs sikkerhed uden for den godkendte indikation er ikke klarlagt. Denne advarsel omfatter anvendelse til børn og til andre indikationer end cervikal dystoni. Risici, som kan omfatte dødsfald, kan opveje de mulige fordele.

Serokonversion

Som for mange biologiske/bioteknologiske proteiner, der anvendes som terapeutiske stoffer, kan gentagen indgivelse af NeuroBloc, hos nogle patienter, være forbundet med dannelse af antistoffer mod botulismetoksin type B. Immunogenicitetsdata fra tre langvarige kliniske undersøgelser indikerer, at ca. en tredjedel af patienterne udvikler antistoffer, bestemt ved neutraliserings-/beskyttelsesassays med mus, afhængigt af eksponeringens varighed (se pkt. 5.1).

En undersøgelse af konsekvenserne af serokonversion viste, at tilstedeværelsen af antistoffer ikke var synonymt med tab af klinisk respons og ikke havde en indvirkning på den overordnede sikkerhedsprofil. Den kliniske relevans af tilstedeværelsen af antistoffer, bestemt ud fra neutraliserings-/beskyttelsesassays med mus, er dog usikker.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med blødersygdomme eller patienter, der modtager behandling med antikoagulantia.

Virkning fra spredning af toksin

Der er indberettet neuromuskulære virkninger relateret til spredning af toksin fjernt fra indgivelsesstedet (se pkt. 4.8). Disse omfatter dysfagi og vejrtrækningsbesvær.

Eksisterende neuromuskulære sygdomme

Patienter behandlet med terapeutiske doser kan opleve forøget muskelsvaghed. Patienter med neuromuskulære sygdomme kan have en forhøjet risiko for klinisk signifikante virkninger, herunder svær dysfagi og respirationsundertrykkelse fra typiske doser af NeuroBloc (se pkt. 4.3).

Der har været spontane indberetninger af dysfagi, aspirationspneumoni og/eller potentielt fatal luftvejssygdom efter behandling med botulismetoksin type A/B.

Børn (ikke-godkendt anvendelse) og patienter med underliggende neuromuskulære lidelser, herunder synkebesvær, har øget risiko for disse bivirkninger. Hos patienter med neuromuskulære sygdomme eller anamnese med dysfagi og aspiration bør botulismetoksiner kun anvendes under studiebetingelser med omhyggelig lægelig supervision.

Efter NeuroBloc-behandling bør alle patienter samt plejepersonale rådes til at søge lægehjælp, hvis der optræder åndedrætsbesvær, kvælning eller ny eller forværret dysfagi.

Der er indberettet dysfagi efter injektion andre steder end i halsmuskulaturen.

Der kan ikke skiftes mellem forskellige botulismetoksinpræparater

Den initiale dosis på 10.000 E (eller 5000 E) er kun relevant for NeuroBloc (botulismetoksin type B). Disse doseringsenheder er specifikke for NeuroBloc og er ikke relevante for præparater med botulismetoksin type A. De anbefalede doser for botulismetoksin type A er betydeligt lavere end for NeuroBloc, og indgivelse af botulismetoksin type A i den dosis, der er anbefalet for NeuroBloc, kan medføre systemisk toksicitet og livstruende kliniske sequalae.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkningen ved samtidig indgivelse af forskellige botulismeneurotoksin-serotyper er ukendt. I kliniske undersøgelser blev NeuroBloc indgivet 16 uger efter injektion af botulismetoksin type A.

Samtidig indgivelse af NeuroBloc og aminoglykosider eller midler, som påvirker neuromuskulær transmission (f.eks. curarelignende stoffer), bør ske efter nøje overvejelse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra reproduktionsforsøg med dyr er utilstrækkelige hvad angår virkningerne på graviditet og den embryonale/føtale udvikling. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. NeuroBloc bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med botulismetoksin type B (se pkt. 5.3).

Amning

Det er ukendt, om botulismetoksin type B udskilles i human mælk. Udskillelse af botulismetoksin type B i modermælken er ikke blevet undersøgt hos dyr. Det skal beslutes, om amning skal fortsætte/ophøre eller behandling med NeuroBloc skal fortsætte/seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele af behandling med NeuroBloc for moderen.

Fertilitet

Der er ikke blevet udført fertilitetsundersøgelser, og det er ukendt, om NeuroBloc kan påvirke reproduktionsevnen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. NeuroBloc kan hæmme evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i tilfælde af bivirkninger, såsom muskelsvaghed og øjensygdomme (sløret syn, ptose af øjenlåget).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger i forbindelse med behandling med NeuroBloc var mundtørhed, dysfagi, dyspepsi og smerter på indstikstedet.

Der er blevet rapporteret bivirkninger med relation til spredning af toksin på andre steder end administrationsstedet: overdreven muskelsvaghed, dysfagi, dyspnø, aspirationspneumoni med dødelig udgang i nogle tilfælde (se pkt. 4.4).

Skematisk liste over bivirkninger

Bivirkninger, der forekom i alle kliniske undersøgelser, er angivet nedenfor i systemorganklasser i henhold til MedDRA-konventionen og i aftagende hyppighed, som er defineret på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Systemorganklasser	Meget almindelig	Almindelig
Nervesystemet	mundtørhed, hovedpine	torticollis (forværring fra <i>baseline</i>), dysgeusi
Øjne		sløret syn
Luftveje, thorax og mediastinum		dysfoni
Mave-tarm-kanalen	dysfagi	dyspepsi
Knogler, led, muskler og bindevæv		myasteni
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	smerter på injektionsstedet	nakkesmerter influenzalignende sygdom

Ligesom det gælder for botulismetoksin type A, kan der i fjerne muskler optræde elektrofysiologisk tremor, som ikke er forbundet med klinisk svaghed eller andre elektrofysiologiske abnormiteter.

Erfaringer efter markedsføring

Der er indberettet bivirkninger relateret til spredning af toksin fjernt fra indgivelsesstedet (forøget muskelsvaghed, dysfagi, dyspnø, aspirationspneumoni – i nogle tilfælde med fatalt udfald) (se pkt. 4.4).

Følgende virkninger er også blevet indberettet under brugen efter markedsføringen: unormal tilpasning, tørre øjne, ptose, opkastning, obstipation, influenzalignende symptomer, asteni, angioødem, udslæt, urticaria og pruritus.

De tilgængelige rapporter indikerer, at præparatet er blevet anvendt hos den pædiatriske population. Det er mere sandsynligt, at bivirkningsrapporter fra børn er alvorlige (40 %), sammenlignet med rapporter fra voksne og ældre personer (12 %), muligvis som et resultat af anvendelse af en upassende høj dosis til barnet (se pkt. 4.9).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tilfælde af overdosering (nogle med tegn på systemisk toksicitet) er indberettet. I tilfælde af en overdosis skal der iværksættes generelle lægelige foranstaltninger. Doser på indtil 15.000 enheder har i sjældne tilfælde medført klinisk signifikant systemisk toksicitet hos voksne. Hvis der er klinisk mistanke om botulisme, kan hospitalsindlæggelse til overvågning af vejrtrækningsfunktionen (begyndende respirationssvigt) være nødvendig.

I tilfælde af en overdosis eller injektion i en muskel, der normalt kompenserer for cervikal dystoni, er det muligt, at dystonien vil blive forværret. Som for andre botulismetoksiner vil spontan helbredelse indtræde i løbet af en periode.

Pædiatrisk anvendelse (ikke-godkendt): hos børn er klinisk signifikant systemisk toksicitet indtruffet ved doser, der er godkendt til behandling af voksne patienter. Risikoen for spredning af virkning er større end hos voksne og hyppigere alvorlig. Dette kan skyldes de høje doser, der normalt er anvendt hos denne population.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: perifert virkende muskelrelaksantia, ATC-kode: M03AX 01.

Virkningsmekanisme

NeuroBloc er et neuromuskulært blokeringsmiddel. NeuroBlocs virkningsmekanisme, der blokerer neuromuskulær transmission, sker ved en 3-trins proces:

1. Ekstracellulær binding af toksinet til specifikke receptorer på motoriske nerveender.
2. Internalisering og frigørelse af toksinet i nerveendernes cytosol.
3. Hæmmer frigørelsen af acetylcholin fra nerveender ved den neuromuskulære overgang.

Når NeuroBloc injiceres direkte ind i en muskel, forårsager det en lokal paralyse, som i tidens løb gradvis reverserer. Mekanismen, hvorved muskelparalysen i tidens løb reverseres, er stadig ukendt, men kan være forbundet med den intraneuronale omdannelse af det påvirkede protein og/eller fremskyndning af nerveenden.

Klinisk virkning og sikkerhed

En række kliniske undersøgelser er blevet udført for at vurdere effektiviteten og sikkerheden af NeuroBloc ved behandling af cervikal dystoni. Disse undersøgelser har vist aktivitet af NeuroBloc både hos behandlingshaive patienter og hos patienter, som tidligere har fået behandling med botulismetoksin type A, og inkluderede dem, som blev anset som klinisk resistente over for botulismetoksin type A.

To fase III randomiserede, multicenter, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede undersøgelser er blevet udført hos patienter med cervikal dystoni. Begge undersøgelser inkluderede voksne patienter (≥ 18 år), som i anamnesen havde modtaget botulismetoksin type A. Den første undersøgelse inkluderede patienter, som var klinisk resistente over for type A toksin (A-ikke responsive), bekræftet ved en Frontalis Type A test. Den anden undersøgelse inkluderede patienter, som fortsatte med at reagere på type A toksin (A-responsive). I den første undersøgelse blev type A resistente patienter (A-ikke responsive) randomiseret til at modtage placebo eller 10.000 E NeuroBloc, og i den anden blev type A toksin responsive patienter (A-responsive) randomiseret til at modtage placebo, 5000 E eller 10.000 E toksin. Lægemidlet blev injiceret ved en enkelt lejlighed i 2-4 af følgende muskler: splenius capitis, sternocleidomastoid, levator scapulae, trapezius, semispinalis capitis og scalene. Den totale dosis blev opdelt mellem de valgte muskler, og 1-5 injektioner pr. muskel blev administreret. Der var tilmeldt 77 forsøgspersoner i den første undersøgelse og 109 forsøgspersoner i den anden. Patientevalueringer fortsatte i 16 uger post injektion.

Den primære effektresultatsvariabel for begge undersøgelser var det totale score på Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (muligt scoreområde er 0-87) i uge 4. De sekundære endpoints inkluderede visuelle analoge skalaer (VAS) til at kvantificere patientens globale vurdering af ændringen og lægens globale vurdering af ændringen, begge fra basislinie til uge 4. På disse skalaer angiver en score på 50 ingen ændring, 0 meget værre og 100 meget bedre. Resultater af sammenligninger mellem de primære og sekundære effektvariable er opsummeret i tabel 1. Analyse af TWSTRS-underskalaerne viste signifikante effekter på sværhedsgraden af cervikal dystoni samt tilknyttede smerter og invaliditet.

Tabel 1 Effekresultater fra fase III NeuroBloc undersøgelser					
	UNDERSØGELSE 1 (A-Resistente patienter)		UNDERSØGELSE 2 (A-Responsive patienter)		
Vurderinger	Placebo	10.000 E	Placebo	5.000 E	10.000 E
	n = 38	n = 39	n = 36	n = 36	n = 37
TWSTRS-Total					
Middel ved basislinie	51,2	52,8	43,6	46,4	46,9
Middel ved uge 4	49,2	41,8	39,3	37,1	35,2
Ændring fra basislinie	-2,0	-11,1	-4,3	-9,3	-11,7
P-Værdi*		0,0001		0,0115	0,0004
Patient - Global					
Middel ved uge 4	39,5	60,2	43,6	60,6	64,6
P-Værdi*		0,0001		0,0010	0,0001
Læge – Global					
Middel ved uge 4	47,9	60,6	52,0	65,3	64,2
P-Værdi*		0,0001		0,0011	0,0038

* Analyse af kovarians, to-grenede prøver, $\alpha = 0,05$

Et yderligere randomiseret, multicenter, dobbeltblindt forsøg blev udført for at sammenligne effekten af NeuroBloc (10.000 E) med botulismetoksin type A (150 E) hos patienter med cervikal dystoni, som aldrig tidligere havde været behandlet med et botulismetoksin præparat. Den primære vurdering af effektivitet var TWSTRS total scoring, og sekundære vurderinger af effektivitet omfattede VAS-evaluering af ændring, bedømt af patienten og investigatoren og udført 4, 8 og 12 uger efter behandlingen. Forsøget opfyldte kriterierne defineret på forhånd, for at NeuroBloc ikke er ringere sammenlignet med botulismetoksin type A, både mht. gennemsnitlig TWSTRS-total scoring ved uge 4 efter første og anden behandlingssession og mht. effektens varighed.

At NeuroBloc ikke er ringere end botulismetoksin type A blev yderligere understøttet af en responderanalyse, hvor en lignende procentdel af forsøgspersonerne viste en forbedring i TWSTRS-score ved uge 4 af behandlingsrunde 1 (86 % NeuroBloc og 85 % Botox), og en lignende andel af forsøgspersoner oplevede mindst et 20 % fald fra basislinie i TWSTRS-score ved uge 4 af behandlingsrunde 1 (51 % NeuroBloc, 47 % Botox).

Yderligere kliniske undersøgelser og opfølgning med åben etiket har vist, at forsøgspersoner kan fortsætte med at respondere på NeuroBloc i længere tidsperioder, hvor nogle forsøgspersoner fik mere end 14 behandlingssessioner over en periode på mere end 3,5 år. Udover forbedret funktion, som vist ved en reduktion af TWSTRS total scoring, var behandling med NeuroBloc forbundet med en signifikant reduktion i TWSTRS-smerte og smerte VAS-scoringer ved hver behandlingssession ved uge 4, 8 og 12 i forhold til basislinjen. I disse undersøgelser var den gennemsnitlige doseringshyppighed ca. hver 12. uge.

NeuroBlocs immunogenicitet er blevet vurderet i to kliniske undersøgelser samt en forlængelsesundersøgelse med åben etiket. Tilstedeværelsen af antistoffer i disse undersøgelser blev vurderet vha. beskyttelsesassays for mus (også kaldet Mouse Neutralization Assay, MNA).

Immunogenicitetsdata fra tre langvarige kliniske undersøgelser indikerer, at ca. en tredjedel af patienterne udvikler antistoffer, bestemt ved neutraliserings-/beskyttelsesassays for mus, afhængig af eksponeringens varighed. Specielt viste disse undersøgelser ca. 19-25 % serokonversion inden for 18 måneder fra behandlingens påbegyndelse; dette forøgedes til ca. 33-44 % med op til 45 måneders behandling. En undersøgelse af konsekvenserne af serokonversion viste, at tilstedeværelsen af antistoffer ikke var synonymt med tab af klinisk respons og ikke havde indvirkning på den overordnede sikkerhedsprofil. Den kliniske relevans af tilstedeværelsen af antistoffer, bestemt ud fra neutraliserings-/beskyttelsesassays med mus, er dog usikker.

Graden og tidsforløbet af serokonversion var sammenlignelig hos patienter med tidligere eksponering for toksin A og toksin A-naive patienter og mellem toksin A-resistente og toksin A-responderende patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

NeuroBloc injiceret intramuskulært fremkalder lokaliseret muskelsvaghed ved kemisk denervering. Efter lokal intramuskulær injektion af NeuroBloc blev der i 12 % af de tilfælde af bivirkninger, der blev indberettet efter markedsføringen, observeret alvorlige bivirkninger, der kunne skyldes systemiske virkninger af botulismetoksin type B (inklusive følgende bivirkninger: tørhed i munden, dysfagi og sløret syn). Der er dog ikke udført farmakokinetiske undersøgelser eller absorptions-, distributions-, stofskifte- og eliminations- (ADME-) undersøgelser.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Enkeltdosis farmakologiske undersøgelser af cynomolgus-aber har ikke vist andre virkninger end den forventede dosisafhængige paralyse af injicerede muskler samt en vis diffusion af toksin ved høje doser, som har fremkaldt lignende virkninger i nærliggende, ikke-injicerede muskler.

Enkeltdosis intramuskulære toksikologiske undersøgelser er blevet udført på cynomolgus-aber. Det blev påvist, at det systemiske ikke-observerede effektniveau (NOEL) var ca. 960 E/kg. Det blev påvist, at dosen, som medførte dødelighed, var ca. 2400 E/kg.

På grund af præparatets beskaffenhed, er der ikke blevet udført dyreforsøg for at fastslå NeuroBlocs carcinogene virkninger. Standardtest til at undersøge NeuroBlocs mutagenicitet er ikke blevet udført.

Udviklingsforsøg med rotter og kaniner har ikke vist tegn på misdannelse af fosteret eller ændringer i fertiliteten. I udviklingsstudier var det dosisniveau, hvor der ikke blev observeret negative virkninger (NOAEL, No Observed Adverse Effect Dose Level) på rotter 1000 E/kg/dag for påvirkning af moderdyret og 3000 E/kg/dag for påvirkning af fosteret. Hos kaniner var NOAEL 0,1 E/kg/dag for påvirkning af moderdyret og 0,3 E/kg/dag for påvirkning af fosteret. I fertilitetsstudierne var NOAEL 300 E/kg/dag for generel toksicitet hos både hanner og hunner og 1000 E/kg/dag for fertilitets- og reproduktionsresultater.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumsuccinat
Natriumchlorid
Humant serumalbumin
Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

5 år i salgspakningen.

Anvendes omgående hvis fortyndet (se pkt. 4.2 og pkt. 6.6).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående, medmindre åbnings-/fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontamination.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for produktets opbevaringstid kan produktet tages ud af køleskabet, i en enkelt periode på op til 3 måneder ved en temperatur på under 25 °C, uden igen at blive sat på køl. Ved slutningen på denne periode må produktet ikke sættes på køl igen og skal bortskaffes.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml, 1 ml eller 2 ml opløsning i et 3,5 ml Type I hætteglas af glas, med silikoniserede butylgummipropper, som er forseglet med krympede aluminiumhætter.

Pakningsstørrelse på 1 stk..

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

NeuroBloc leveres som engangshætteglas.

Lægemidlet er klar til brug og ingen fortynding er nødvendig. Må ikke omrystes.

For at gøre det muligt at dele den totale dosis i flere indsprøjtninger, kan NeuroBloc fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (se pkt. 4.2). Sådanne fortyndinger med natriumchlorid skal udføres i en kanylen, hvor den ønskede mængde NeuroBloc først trækkes ind i kanylen, hvorefter natriumchlorid tilsættes til kanylen. I ikke-kliniske eksperimenter er opløsningen med NeuroBloc blevet fortyndet op til 6 gange uden nogen resulterende ændring i styrke. Efter fortynding skal lægemidlet bruges omgående, da præparatet ikke indeholder et konserveringsmiddel.

Al ubrugt opløsning, alle hætteglas med NeuroBloc, hvor udløbsdatoen er overskredet og udstyr anvendt til at administrere lægemidlet, skal forsigtigt bortskaffes som biologisk farligt affald i henhold til lokale retningslinjer. Hætteglassene bør undersøges visuelt inden brug. Hvis NeuroBloc opløsningen ikke er klar og farveløs/lysegul, eller hvis hætteglasset synes beskadiget, bør produktet ikke anvendes, men bortskaffes som biologisk farligt affald i henhold til lokale retningslinjer.

Enhver spildt væske skal inaktiveres med en 10 % kaustisk opløsning eller natriumhypochloritopløsning (chlorblegemiddel til husholdningsbrug - 2 ml (0,5 %): 1 liter vand). Brug vandtætte handsker og absorbér væsken med et hensigtsmæssigt absorberingsmiddel. Det

absorberede toksin anbringes i en autoklaveringspose, forsegles og behandles som medicinsk, biologisk, miljøfarligt affald i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxembourg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/166/001 – 2500 E
EU/1/00/166/002 – 5000 E
EU/1/00/166/003 – 10.000 E

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. januar 2001
Dato for seneste fornyelse: 29. november 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om NeuroBloc findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
AmPharmapark
Dessau-Rosslau
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Storbritannien

og

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE 0,5 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NeuroBloc 5000 E/ml injektionsvæske, opløsning
Botulismetoksin type B

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 5000 E botulismetoksin type B
Et hætteglas med 0,5 ml indeholder 2500 E botulismetoksin type B

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumsuccinat, natriumchlorid, human serumalbuminopløsning, saltsyre og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke omrystes.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Styrken af NeuroBloc er 5.000 E/ml. De angivne enheder er type B-enheder, der ikke er ækvivalente med de enheder, der anvendes til at angive styrken af andre botulismetoksinpræparater.

8. UDLØBSDATO

EXP
Anvendes omgående efter fortynding

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for produktets opbevaringstid kan produktet tages ud af køleskabet i en enkelt periode på op til 3 måneder ved en temperatur på under 25 °C uden igen at blive sat på køl. Ved slutningen på denne periode må produktet ikke sættes på køl igen og skal bortskaffes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Læs indlægssedlen for særlige forholdsregler for håndtering, opbevaring under brug og bortskaffelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Sloan Pharma S.à.r.l.

33, Rue du Puits Romain

8070 Bertrange

Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/166/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKETTER TIL HÆTTEGLAS 0,5 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

NeuroBloc 5000 E/ml injektionsvæske, opløsning
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2500 E

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE 1,0 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NeuroBloc 5000 E/ml injektionsvæske, opløsning
Botulismetoksin type B

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 5000 E botulismetoksin type B
Et hætteglas med 1 ml indeholder 5000 E botulismetoksin type B

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumsuccinat, natriumchlorid, human serumalbuminopløsning, saltsyre og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke omrystes.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Styrken af NeuroBloc er 5.000 E/ml. De angivne enheder er type B-enheder, der ikke er ækvivalente med de enheder, der anvendes til at angive styrken af andre botulismetoksinpræparater.

8. UDLØBSDATO

EXP
Anvendes omgående efter fortynding

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for produktets opbevaringstid kan produktet tages ud af køleskabet i en enkelt periode på op til 3 måneder ved en temperatur på under 25 °C uden igen at blive sat på køl. Ved slutningen af denne periode må produktet ikke sættes på køl igen og skal bortskaffes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Læs indlægssedlen for særlige forholdsregler for håndtering, opbevaring under brug og bortskaffelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Sloan Pharma S.à.r.l.

33, Rue du Puits Romain

8070 Bertrange

Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/166/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKETTER TIL HÆTTEGLAS 1,0 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

NeuroBloc 5000 E/ml injektionsvæske, opløsning
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5000 E

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE 2,0 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NeuroBloc 5000 E/ml injektionsvæske, opløsning
Botulismetoksin type B

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 5000 E botulismetoksin type B.
Et hætteglas med 2 ml indeholder 10.000 E botulismetoksin type B.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumsuccinat, natriumchlorid, human serumalbuminopløsning, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke omrystes.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Styrken af NeuroBloc er 5.000 E/ml. De angivne enheder er type B-enheder, der ikke er ækvivalente med de enheder, der anvendes til at angive styrken af andre botulismetoksinpræparater.

8. UDLØBSDATO

EXP
Anvendes omgående efter fortynding

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for produktets opbevaringstid kan produktet tages ud af køleskabet i en enkelt periode på op til 3 måneder ved en temperatur på under 25 °C uden igen at blive sat på køl. Ved slutningen på denne periode må produktet ikke sættes på køl igen og skal bortskaffes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Læs indlægssedlen for særlige forholdsregler for håndtering, opbevaring under brug og bortskaffelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Sloan Pharma S.à.r.l.

33, Rue du Puits Romain

8070 Bertrange

Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/166/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Begrundelse for ikke at inkludere brailleskrift accepteret.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKETTER TIL HÆTTEGLAS 2,0 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

NeuroBloc 5000 E/ml injektionsvæske, opløsning
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10.000 E

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

NeuroBloc 5000 E/ml injektionsvæske, opløsning Botulismetoksin type B

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge NeuroBloc
3. Sådan skal De bruge NeuroBloc
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

En indsprøjtning med NeuroBloc virker ved at reducere eller stoppe muskelsammentrækninger. Det indeholder det aktive stof 'botulismetoksin type B'.

NeuroBloc anvendes til at behandle en sygdom, der kaldes cervikal dystoni (torticollis). Dette er hvis De får muskelsammentrækninger i nakken eller skuldrene, som De ikke kan styre.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge NeuroBloc

Brug ikke NeuroBloc:

- hvis De er allergisk over for botulismetoksin type B eller et af de øvrige indholdsstoffer i NeuroBloc (angivet i punkt 6).
- hvis De har andre problemer med Deres nerver eller muskler, såsom amyotrofisk lateralsklerose (Lou Gehrigs sygdom), perifer neuropati, myasthenia gravis eller Lambert-Eatons syndrom (muskelsvaghed eller følelsesløshed eller smerter).
- hvis De har oplevet stakåndethed eller synkebesvær.

De må ikke få NeuroBloc hvis noget af det ovenstående gælder for Dem. Tal med lægen eller på apoteket, hvis De er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De bruger NeuroBloc

- hvis De lider af en blødersygdom såsom hæmofili
- hvis De har lungeproblemer
- hvis De har svært ved at synke. Dette skyldes, at synkeproblemer kan få Dem til at få mad eller væske ned i lungerne, når De trækker vejret, hvilket kan medføre meget alvorlig lungebetændelse.

Generel forsigtighedsregel:

NeuroBloc er kun blevet godkendt til behandling af cervikal dystoni og må ikke bruges til at behandle andet. Neuroblocs sikkerhed ved behandling af andre tilstande er ukendt, nogle bivirkninger kan være dødelige.

Børn og unge

NeuroBloc må ikke anvendes til børn under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med NeuroBloc

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes, at NeuroBloc kan påvirke den måde nogle former for medicin virker på, og andre former for medicin kan også påvirke den måde, hvorpå NeuroBloc virker.

Fortæl det især til lægen eller på apoteket, hvis De tager noget af den følgende medicin:

- aminoglycosid antibiotika for en infektion
- medicin til at stoppe størkning af blod, såsom warfarin

Hvis De er i tvivl om, at noget af det ovenstående gælder for Dem, skal De tale med lægen eller på apoteket, før De får NeuroBloc.

Før en operation

Hvis De skal opereres, bør De fortælle lægen, at De har fået NeuroBloc. Dette skyldes, at NeuroBloc kan påvirke de lægemidler, som De evt. får før en helbedøvelse.

Graviditet, amning og frugtbarhed

- De vil normalt ikke få NeuroBloc, hvis De er gravid eller ammer. Dette skyldes, at det er ukendt, hvordan NeuroBloc påvirker patienter, som er gravide, og at det er ukendt, om NeuroBloc udskilles i den ammende mors mælk.
- Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

De kan have muskelsvaghed eller øjenproblemer, såsom sløret syn eller hængende øjenlåg efter De får NeuroBloc. Hvis dette forekommer, må De ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner.

NeuroBloc indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 10.000 enheder NeuroBloc. Det betyder, at det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal De bruge NeuroBloc

De vil kun få NeuroBloc af en læge med speciallægeerfaring i behandling af cervikal dystoni og i anvendelse af botulismetoksiner.

Hvor meget vil gives

- Lægen vil afgøre, hvor meget NeuroBloc De skal have.
- Den normale dosis er 10.000 enheder, men kan være højere eller lavere.
- Hvis De allerede har fået injektioner med NeuroBloc tidligere, vil lægen tage det med i betragtningerne, hvor godt det virkede de andre gange.

Sådan gives NeuroBloc

- NeuroBloc vil blive indsprøjtet i Deres nakke- eller skuldermuskler, afhængigt af hvilke muskler der forårsager problemet.
- Deres læge kan indsprøjte en del af dosen forskellige steder i musklerne.

Sådan gives flere indsprøjtninger med NeuroBloc

- NeuroBloc vil normalt virke ca. 12-16 uger.
- Deres læge vil afgøre, om De behøver en ny indsprøjtning, og hvor meget De skal have.

Hvis De mener, at virkningen af NeuroBloc er for kraftig eller for svag, bør De tale med Deres læge herom.

Hvis De har fået for meget NeuroBloc

- Hvis De har fået mere NeuroBloc end De behøver, kan nogen af Deres muskler, som ikke har fået nogen indsprøjtning, føles svage, eller De kan udvikle symptomer på et andet sted end de indsprøjtede muskler, såsom synkebesvær eller vejrtrækningsbesvær. Dette kan forekomme når doser højere end 15.000 enheder gives.
- Hvis De har vejrtrækningsbesvær eller De er bekymret over nogle symptomer, som De udvikler på et andet sted end hvor indsprøjtningen blev givet, **skal De omgående tale med Deres læge. Hvis han/hun ikke er til rådighed, skal De tage på skadestuen, De kan have behov for akut medicinsk behandling.**

En alvorlig tilstand, som kaldes "botulisme", og som forårsager muskellammelse og åndedrætsstop, kan forekomme, hvis for meget af det aktive stof (botulismetoksin) indsprøjtes i kroppen. Hvis Deres læge har mistanke om, at botulisme kan have opstået, vil De blive indlagt på hospitalet, og Deres vejrtrækning (respiratorisk funktion) vil blive overvåget. Der ses normalt bedring efter et stykke tid.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De kan forekomme dage til uger, efter at De har fået indsprøjtningen. De kan have smelter på det sted, hvor De har fået indsprøjtningen, men disse bør fortage sig efter et par minutters forløb.

De kan opleve mundtørhed og det kan blive svært at synke. I sjældne tilfælde kan synkebesværet være alvorligt, og der kan være risiko for kvælning. **Hvis Deres synkebesvær forværres eller hvis De oplever kvælnings- eller vejrtrækningsproblemer, skal De omgående søge lægehjælp. De kan have behov for akut medicinsk behandling.**

Aspirationspneumoni forårsaget af madrester eller opkast, der kommer ned i lungerne, samt respiratorisk sygdom er blevet rapporteret efter behandling med botulismetoksiner (type A og type B). Disse bivirkninger har nogle gange haft dødelig udgang og er muligvis relateret til spredning af botulismetoksin til andre steder på kroppen, end hvor indsprøjtningen blev givet.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- mundtørhed
- synkebesvær
- hovedpine

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- sløret syn eller hængende øverste øjenlåg
- fordøjelsesbesvær eller opkastning
- forstoppelse
- nakkesmerter
- svaghed, smerter eller muskelstivhed rundt om i kroppen
- tab af styrke eller energi
- ændringer i smagen af mad og drikke
- ændringer i lyden af Deres stemme
- influenza-lignende symptomer

Hudallergi, såsom udslæt med eller uden bleghed, rødmen, plamager, alvorlig kløe og hududbrud, såsom striber eller nældefeber samt tørre øjne er også blevet rapporteret efter NeuroBloc blev givet. Hyppigheden af disse bivirkninger er ikke kendt.

Det er muligt, at cervikal dystoni kan blive værre, efter at De har fået indsprøjtningen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan

også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn
- brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP
- opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses
- opbevar beholderen i den ydre karton for at beskytte mod lys
- inden for produktets opbevaringstid kan NeuroBloc tages ud af køleskabet i en enkelt periode på op til 3 måneder ved en temperatur på under 25 °C. Ved slutningen på denne periode må produktet ikke sættes på køl igen og skal bortskaffes
- den dato, hvor medicinen tages ud af køleskabet, vil anføres på den ydre karton
- hvis medicinen er fortyndet, vil lægen omgående anvende den
- før opløsningen anvendes vil lægen kontrollere, at opløsningen er klar og farveløs/lysegul. Hvis der er synlige tegn på nedbrydning, må medicinen ikke bruges, men skal bortskaffes
- eventuelt ubrugt opløsning bør bortskaffes
- på grund af NeuroBlocs særlige karakter skal lægen sørge for, at brugte hætteglas, nåle og kanyler behandles som biologisk farligt affald og bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NeuroBloc indeholder:

Aktivt stof: botulismetoksin type B. Én milliliter (ml) indeholder 5000 E.

Et hætteglas med 0,5 ml indeholder 2500 E botulismetoksin type B.

Et hætteglas med 1 ml indeholder 5000 E botulismetoksin type B.

Et hætteglas med 2 ml indeholder 10.000 E botulismetoksin type B.

Øvrige indholdsstoffer: dinatriumsuccinat, natriumchlorid, human serumalbuminopløsning, saltsyre (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningstørrelser

NeuroBloc forefindes som en injektionsvæske, opløsning, i et hætteglas indeholdende 0,5 ml (2500 enheder), 1,0 ml (5000 enheder) eller 2,0 ml (10.000 enheder). Opløsningen er klar og farveløs til lysegul.

Pakningsstørrelse på 1 stk.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sloan Pharma S.a.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxembourg

Fremstiller

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Storbritannien

og

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate

Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

ae@sloanpharma.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om NeuroBloc på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE, HÅNDTERING OG BORTSKAFFELSE

NeuroBloc leveres som engangshætteglas.

Lægemidlet er klar til brug og ingen fortynding er nødvendig. Må ikke omrystes.

For at gøre det muligt at dele den totale dosis i flere indsprøjtninger, kan NeuroBloc fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (se pkt. 4.2 i produktresuméet). Sådanne fortyndinger med natriumchlorid skal udføres i en sprøjte, hvor den ønskede mængde NeuroBloc først trækkes ind i sprøjten, hvorefter natriumchlorid tilsættes til sprøjten. I ikke-kliniske eksperimenter er opløsningen med NeuroBloc blevet fortyndet op til 6 gange uden nogen resulterende ændring i styrke. Efter fortynding skal lægemidlet bruges omgående, da præparatet ikke indeholder et konserveringsmiddel.

Al ubrugt opløsning, alle hætteglas med NeuroBloc, hvor udløbsdatoen er overskredet og udstyr anvendt til at administrere lægemidlet, skal forsigtigt bortskaffes som biologisk farligt affald i henhold til lokale retningslinjer. Hætteglassene bør undersøges visuelt inden brug. Hvis NeuroBloc opløsningen ikke er klar og farveløs/lysegul, eller hvis hætteglasset synes beskadiget, bør produktet ikke anvendes, men bortskaffes som biologisk farligt affald i henhold til lokale retningslinjer.

Enhver spildt væske skal inaktiveres med en 10 % kaustisk opløsning eller natriumhypochloritopløsning (chlorblegemiddel til husholdningsbrug - 2 ml (0,5 %): 1 liter vand). Brug vandtætte handsker og absorbér væsken med et hensigtsmæssigt absorberingsmiddel. Det absorberede toksin anbringes i en autoklaveringspose, forsegles og behandles som medicinsk, biologisk, miljøfarligt affald i henhold til lokale retningslinjer.

Må ikke anvendes efter udløbsdatoen, som er påtrykt hætteglasset.