

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NeuroBloc 5 000 U/ml, injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 5 000 U B-tyypin botuliinitoksiinia.

Yksi 0,5 ml injektiopullo sisältää 2 500 U B-tyypin botuliinitoksiinia.

Yksi 1,0 ml injektiopullo sisältää 5 000 U B-tyypin botuliinitoksiinia.

Yksi 2,0 ml injektiopullo sisältää 10 000 U B-tyypin botuliinitoksiinia.

Valmistettu B-serotyypin *Clostridium botulinum* -bakteerisoluiissa (Bean Strain).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas ja väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu servikaalisen dystonian (torticollis) hoitoon aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

NeuroBlocia saa antaa vain kaularangan dystonian hoitoon ja botuliinitoksiinien käyttöön perehtynyt lääkäri.

Annettava ainoastaan sairaalassa.

Annostus

Alkuannos on 10 000 yksikköä; annos tulee jakaa kahdesta neljään eniten affisioituneelle lihakselle. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että tehokkuus riippuu annoksesta, mutta koska nämä kokeet eivät olleet riittäviä vertailujen suorittamista varten, ne eivät osoittaneet merkitsevää eroa 5 000 ja 10 000 yksikön välillä. Tämän vuoksi myös 5 000 yksikön alkuannosta voidaan harkita, mutta 10 000 yksikön annos saattaa parantaa kliinisen hyödyn todennäköisyyttä.

Injektioita on toistettava tarpeen mukaan hyvän toiminnan ylläpitämiseksi ja kivun vähentämiseksi. Pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen annosten välinen aika oli noin 12 viikkoa. Potilaiden välillä voi kuitenkin esiintyä vaihtelua; osalla potilaista huomattava parannus alkutasoon verrattuna säilyi 16 viikon ajan tai pidempään. Annosvälin tulee näin ollen perustua potilaan yksilölliseen kliiniseen arvointiin/vasteeseen.

Potilaille, joiden lihasmassa on pienentynyt, annosta tulee sovittaa potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan.

Tämän lääkevalmisteen voimakkuudeksi ilmoitetaan 5 000 yksikköä/ml (U/ml). Nämä yksiköt eivät ole vertailukelpoisia muiden botuliinitoksiinivalmisteiden voimakkuuden ilmoittamiseen käytettyjen yksiköiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätäminen iäkkäillä potilailla (≥ 65 vuotta) ei ole tarpeen.

Maksan ja munuaisten toiminnanvaja

Maksan tai munuaisten toiminnanvajausta potevilla potilailla ei ole suoritettu tutkimuksia. Valmisteen farmakologisten ominaisuuksien perusteella ei näytä kuitenkaan olevan aihetta muuttaa annostusta.

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

NeuroBlocia saa antaa vain injektiona lihakseen. On varottava, ettei NeuroBlocia injisoida verisuoneen.

Alkuannos, 10 000 U, tulee jakaa kahdesta neljään eniten affisioituneelle lihakselle.

Jotta kokonaisannos voidaan jakaa useaan injektioon, NeuroBloc voidaan laimentaa injektioihin tarkoitettulla 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml). Laimennettu liuos on käytettävä heti. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Henkilöille, joilla tiedetään olevan neuromuskulaarisia sairauksia (esim. amyotrofinen lateraaliskleroosi tai perifeerinen neuropatia) tai hermolihaskuoren sairaus (esim. myasthenia gravis tai Lambert-Eaton-oireyhtymä), ei saa antaa NeuroBlocia.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On suositeltavaa antaa NeuroBloc vain lihakseen.

NeuroBlocin turvallisuutta hyväksytyyn käyttöaiheen ulkopuolella ei ole määritetty. Tämä varoitus koskee myös käyttöä lapsille sekä mitä tahansa muuta käyttöaihetta servikaalisen dystonian lisäksi. Riskit, joihin voi kuulua kuolema, voivat olla hyötyjä suurempia.

Serokonversio

Kuten monien terapeuttisesti käytettävien biologisten/bioteknologisten proteiinien yhteydessä, toistuvien NeuroBloc-annosten yhteydessä osa potilaista saattaa kehittää vasta-aineita B-tyypin botuliinitoksiinille. Kolmesta pitkästä kliinisestä tutkimuksesta saadut immunogeenisuustiedot osoittavat noin kolmannekselle potilaista kehittyvän vasta-aineita. Tulokset saatiin altistumisajasta riippuvaisella Mouse Protection / Mouse Neutralization Assay -analyysillä (ks. kohta 5.1).

Serokonversion seurauksia tarkkaillut tutkimus osoitti, ettei vasta-aineiden läsnäolo heikentänyt hoitovastetta ja ettei sillä ollut vaikutusta yleiseen turvallisuusprofiiliin. Mouse Neutralization / Mouse Protection Assay -analyysillä määritetyn vasta-aineiden esiintyvyyden kliininen merkitys on kuitenkin epävarma.

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on verenvuototaipumus tai saavat antikoagulanttihoitoa.

Toksiinin leviämisen vaikutukset

Toksiinin leviämiseen liittyviä neuromuskulaarisia vaikutuksia kaukana injektiokohdasta on raportoitu (ks. kohta 4.8). Niihin kuuluvat nielemis- ja hengitysvaikeudet.

Potilaat, joilla on ennestään neuromuskulaarinen sairaus

Terapeuttisia annoksia saaneilla potilailla voi ilmetä liiallista lihasheikkoutta. Potilailla, joilla on neuromuskulaarinen sairaus, voi olla suurempi riski saada kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia

tavanomaisista NeuroBloc-annoksista, mukaan lukien vakava dysfagia ja hengityksen heikkeneminen (ks. kohta 4.3).

Dysfagiaa, aspiraatiokeuhkokuumetta ja/tai hengenvaarallisia hengitystiesairauksia on raportoitu spontaanisti A- tai B-tyyppin botuliinitoksiinia saaneilla potilailla.

Näiden haittavaikutusten vaara on tavallista suurempi lapsilla (ei-hyväksytty käyttö) sekä niillä potilailla, joilla on jokin neuromuskulaarinen sairaus, kuten nielemishäiriöitä. Jos potilaalla on neuromuskulaarinen sairaus tai aiemmin ilmennyt dysfagiaa tai aspiraatiota, botuliinitoksiinia saa käyttää ainoastaan koetilanteessa tarkassa lääkärin valvonnassa.

Potilaita ja heidän hoitajiaan on kehotettava kääntymään lääkärin puoleen, jos NeuroBloc-hoidon jälkeen ilmenee hengitysvaikeuksia, tukehtumista tai joko ensimmäistä kertaa esiintyvää tai pahenevaa dysfagiaa.

Dysfagiaa on raportoitu ruiskutettaessa valmistetta muualle kuin kaulan lihaksiin.

Botuliinitoksiinivalmisteiden ei-vaihtokelpoisuus

10 000:n (tai 5 000) yksikön alkuannos koskee vain NeuroBlocia (B-tyyppin botuliinitoksiini). Nämä NeuroBlocin annosyksiköt ovat spesifisiä vain NeuroBlocille (B-tyyppin botuliinitoksiini) eivätkä koske A-tyyppin botuliinitoksiinivalmisteita. A-tyyppin botuliinitoksiinin annostelusuositukset ovat merkittävästi pienempiä kuin NeuroBlocin annostelusuositukset. A-tyyppin botuliinitoksiinin antaminen NeuroBlocin annostelusuosituksia käyttäen voi aiheuttaa systeemisen myrkytyksen ja hengenvaarallisia kliinisiä seuraamuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eri serotyyppin botuliinitoksiinien samanaikaisen annon vaikutuksia ei tällä hetkellä tunneta. Kliinisissä tutkimuksissa NeuroBlocia annettiin kuitenkin 16 viikkoa A-tyyppin botuliinitoksiinin injisoimisen jälkeen.

NeuroBlocin ja aminoglykosidien tai hermolihasliitokseen vaikuttavien valmisteiden (esim. kuraretyyppisten yhdisteiden) antoon yhtä aikaa on suhtauduttava varoen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskautta sekä alkion/sikiön kehitystä koskevien vaikutusten selvittämiseksi. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. NeuroBlocia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa B-tyyppin botuliinitoksiinilla (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö B-tyyppin botuliinitoksiini ihmisen rintamaitoon. B-tyyppin botuliinitoksiinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläinkokeissa. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko NeuroBloc-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Fertiliteettitutkimuksia ei ole tehty, eikä tiedetä, voiko NeuroBloc vaikuttaa lisääntymiskykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. NeuroBloc voi heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä, jos se aiheuttaa haittavaikutuksia kuten lihasheikkoutta ja silmäoireita (näön hämärtyminen, yläluomen roikkuminen).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Useimmin raportoidut NeuroBloc-hoitoon liitetyt haittavaikutukset olivat suun kuivuminen, dysfagia, dyspepsia ja injektiokohdan kipu.

On raportoitu haittavaikutuksia, jotka liittyvät toksiinin leviämiseen kauas antokohdasta: nämä ovat liiallinen lihasheikkous, dysfagia, dyspnea sekä aspiraatiokeuhkokuume, joka joissain tapauksissa on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-luokituksen elinryhmän ja esiintyvyyden mukaan yleisimmästä alkaen seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset
Hermosto	suun kuivuminen, päänsärky	torticollis (paheneminen lähtötilanteeseen verrattuna), makuaistin muutokset
Silmät		näön hämärtyminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		dysfonia
Ruoansulatuselimistö	nielemisvaikeudet	dyspepsia
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihasheikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kipu pistoskohdassa	niskakipu influenssan kaltaiset oireet

Samoin kuin A-tyypin botuliinitoksiinia annettaessa voi joissakin ääreislihaksissa esiintyä elektrofysiologista värinää, joka ei liity kliiniseen lihasheikkouteen tai muihin elektrofysiologisiin poikkeavuuksiin.

Myyntiin tulon jälkeiset kokemukset

On raportoitu haittavaikutuksia, jotka liittyvät toksiinin leviämiseen kauas antokohdasta (liiallista lihasheikkoutta, dysfagiaa, dyspneaa, sekä aspiraatiokeuhkokuumetta, joka joissain tapauksissa on johtanut kuolemaan) (ks. kohta 4.4).

Myös seuraavia vaikutuksia on raportoitu lääkkeen tultua myyntiin: epänormaalia akkommodaatiota, kuivasilmäisyyttä, ptoosia, oksentelua, ummetusta, nuhakuumeen kaltaisia oireita, asteniaa, angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa ja kutinaa.

Saatavilla olevat raportit osoittavat, että valmistetta on käytetty pediatrialle potilaille. Lapsia koskevat raportoidut tapaukset ovat todennäköisemmin vakavia (40 %) kuin aikuisia ja iäkkäitä koskevat raportoidut tapaukset (12 %), mahdollisesti koska lapsille on käytetty asianmukaista suurempia annoksia (ks. kohta 4.9).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia (joissakin systeemisen toksisuuden merkkejä) on raportoitu.

Yliannostustapauksessa on aloitettava tavanomaiset lääketieteelliset tukitoimenpiteet. Annokset, jotka ovat olleet korkeintaan 15 000 yksikköä, ovat harvoin johtaneet aikuisilla kliinisesti merkittävään systeemiseen toksisuuteen. Jos kliinisesti epäillä botulismia, potilas on mahdollisesti toimitettava

sairaalaan hengitystoiminnan (alkava hengitysvajaus) valvomiseksi.

Yliannostustapauksessa tai jos injisoidaan lihakseen, joka tavallisesti kompensoi servikaalista dystoniaa, on mahdollista, että dystonia pahenee. Muiden botuliinitoksiinien tavoin spontaani paraneminen tapahtuu ajan kuluessa.

Käyttö lapsille (ei hyväksytty): Kliinisesti merkittävää systeemistä toksisuutta on esiintynyt aikuispotilaiden hoitoon hyväksytyillä annoksilla. Vaikutuksen leviämisen riski on suurempi kuin aikuisilla, ja leviämisen seuraukset useammin vakavia. Tämä saattaa johtua suurista annoksista, joita tälle potilasryhmälle yleensä käytetään.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lihasrelaksantit, perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit. ATC-koodi: M03AX01.

Vaikutusmekanismi

NeuroBloc on hermo-lihasliitoksen salpaaja. NeuroBlocin hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus ilmenee kolmessa vaiheessa:

1. Solunulkoinen sitoutuminen motorisen hermopäätteen tiettyihin akseptoreihin.
2. Kulkeutuminen solun sisään ja toksiinin vapautuminen hermopäätteiden sytosoliin.
3. Asetyylikoliinin vapautumisen estyminen hermopäätteistä hermo-lihasliitoksessa.

Kun NeuroBlocia injisoidaan suoraan lihakseen, se aiheuttaa paikallisen paralyysin, joka vähitellen korjaantuu. Paralyysin paranemismekanismi on tuntematon, mutta se saattaa liittyä affisioituneen proteiinin intraneuronaaliseen vaihtumiseen ja/tai hermopäätteiden versoamiseen (sprouting).

NeuroBlocin tehokkuutta ja turvallisuutta servikaalisen dystonian hoidossa on arvioitu useissa kliinisissä tutkimuksissa. Tutkimuksissa NeuroBlocin toimintaa on seurattu sekä aiemmin hoitamattomilla potilailla että sellaisilla potilailla, joita on aiemmin hoidettu A-tyyppin botuliinitoksiinilla, mukaan lukien potilailla, joilla ei ole todettu kliinistä vastetta A-tyyppin botuliinitoksiinille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Servikaalista dystoniaa potevilla potilailla suoritettiin kaksi III-vaiheen lumekontrolloitua satunnaistettua monikeskuksista kaksoissokkotutkimusta. Kumpaankin tutkimukseen otettiin aikuispotilaita (≥ 18 -vuotiaita), jotka olivat saaneet A-tyyppin botuliinitoksiinia. Ensimmäiseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla A-tyyppin Frontalis -kokeen mukaan ei saatu vastetta A-tyyppin toksiinille (A-vasteettomat). Toiseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla saatiin vaste A-tyyppin toksiinille (A-vasteelliset). Ensimmäisessä tutkimuksessa potilaat, joilla ei saatu vastetta A-tyyppin toksiinille (A-vasteettomat) saivat satunnaistetusti lumelääkettä tai 10 000 yksikköä NeuroBlocia, ja toisessa tutkimuksessa potilaat, joilla saatiin vaste A-tyyppin toksiinille (A-vasteelliset) saivat satunnaistetusti lumelääkettä tai 5 000 tai 10 000 yksikköä toksiinia. Lääkevalmistetta injisoitiin samalla kerralla kahdesta neljään seuraavista lihaksista: m. splenius capitis, m. sternocleidomastoideus, m. levator scapulae, m. trapezius, m. semispinalis capitis tai m. scalenus. Kokonaisannos jaettiin valittujen lihasten kesken ja lihasta kohden annettiin 1–5 injektiota. Ensimmäisessä tutkimuksessa oli 77 potilasta ja toisessa 109 potilasta. Potilaiden arvioinnit jatkuivat 16 viikkoa injektioiden annon jälkeen.

Primaarinen lääkkeen tehoa ilmaiseva muuttuja kummassakin tutkimuksessa oli TWSTRS-kokonaispistemäärä (mahdollinen pistemäärä on 0–87) viikolla 4. Sekundaarisia muuttujia mittasivat VAS-asteikot (Visual Analogue Scales), jotka ilmaisivat määrällisenä sekä potilaan suorittaman muutoksen kokonaisarvion että lääkärin suorittaman muutoksen yleisen kokonaisarvion alkutilanteesta

viikolle 4. Näillä asteikoilla 50 pistettä merkitsee muuttumatonta tilannetta, 0 muutosta paljon huonompaan suuntaan ja 100 pistettä muutosta paljon parempaan suuntaan. Primaarisen ja sekundaaristen tehokkuuden muuttujien vertailujen tulokset on esitetty taulukossa 1. TWSTRS-ala-asteikkojen analyysi osoitti merkittäviä vaikutuksia servikaalisen dystonian vaikeusasteeseen ja siihen liittyvään kipuun ja toiminnalliseen haittaan.

Taulukko 1 Tehokkuustulokset III-vaiheen NeuroBloc-tutkimuksista					
	TUTKIMUS 1 (A-vasteettomat potilaat)		TUTKIMUS 2 (A-vasteelliset potilaat)		
Arvioinnit	Lume	10 000 yks.	Lume	5000 yks.	10 000 yks.
	n = 38	n = 39	n = 36	n = 36	n = 37
TWSTRS-kokonaispisteet					
Keskiarvo alkutilanteessa	51,2	52,8	43,6	46,4	46,9
Keskiarvo viikolla 4	49,2	41,8	39,3	37,1	35,2
Muutos alkutilanteesta	-2,0	-11,1	-4,3	-9,3	-11,7
P-arvo*		0,0001		0,0115	0,0004
Potilaan yleinen kokonaisarvio					
Keskiarvo viikolla 4	39,5	60,2	43,6	60,6	64,6
P-arvo*		0,0001		0,0010	0,0001
Lääkärin yleinen kokonaisarvio					
Keskiarvo viikolla 4	47,9	60,6	52,0	65,3	64,2
P-arvo*		0,0001		0,0011	0,0038

* Kovarianssianalyysi, kaksitahoiset testit, $\alpha = 0,05$

Eräissä toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa pyrittiin vertaamaan NeuroBlocia (10 000 yksikköä) ja A-tyypin botuliinitoksiinia (150 yksikköä) sellaisten kaularangan dystoniaa sairastavien hoidossa, joille ei ole koskaan aiemmin annettu botuliinitoksiinia. Ensijaisessa tehokkuusanalyysissä käytettiin TWSTRS-kokonaispistemäärää, ja toissijaisessa tehokkuusanalyysissä käytettiin potilaan ja tutkijan muutosarvioita VAS-asteikon avulla, mitkä tehtiin 4, 8 ja 12 viikkoa hoidon jälkeen. Tutkimus täytti ennalta määrättyt kriteerit NeuroBlocin non-inferiority-statuksesta A-tyypin botuliinitoksiiniin nähden, sekä keskimääräisten TWSTRS-kokonaispisteiden suhteen 4 viikkoa ensimmäisen ja toisen hoitokerran jälkeen että vaikutuksen keston suhteen.

Hoitovasteen saavuttaneiden tutkimushenkilöiden analyysi vahvisti edelleen käsitystä, että NeuroBloc on vähintään yhdenvertainen A-tyypin botuliinitoksiinin kanssa. Tässä analyysissä todettiin, että TWSTRS-pisteet paranivat hoitajakson 1 viikkoon 4 mennessä yhtä suurella prosenttiosuudella tutkimushenkilöistä molemmissa ryhmissä (86 % NeuroBloc-ryhmässä ja 85 % Botox-ryhmässä). Myös TWSTRS-pisteiden pieneneminen ainakin 20 % lähtötilanteesta oli suurin piirtein yhtä yleistä molemmissa ryhmissä hoitajakson 1 viikon 4 kohdalla (51 % NeuroBloc-ryhmässä ja 47 % Botox-ryhmässä).

Muissa kliinisissä tutkimuksissa ja avoimissa seurantatutkimuksissa on todettu, että potilaiden vaste NeuroBloc-hoitoon voi jatkua hyvänä pitkiäkin aikoja; jotkin potilaat ovat saaneet yli 14 hoitokertaa yli 3,5 vuoden aikana. Alentuneiden TWSTRS-kokonaispisteiden osoittaman toiminnan parantumisen lisäksi NeuroBloc-hoitoon yhdistettiin myös jokaisen hoitajakson viikkojen 4, 8 ja 12 kohdalla merkittävä TWSTRS- ja VAS-asteikoilla mitattu kivun vähentyminen lähtötasoon verrattuna. Keskimääräinen annosten aikaväli näissä tutkimuksissa oli 12 viikkoa.

NeuroBlocin immunogeenisuutta on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa ja yhdessä avoimessa seurantatutkimuksessa. Vasta-aineiden esiintyvyys selvitettiin näissä tutkimuksissa Mouse Protection Assay (MPA) -analyysillä (tunnetaan myös nimellä Mouse Neutralization Assay/MNA).

Kolmesta pitkästä kliinisestä tutkimuksesta saadut immunogeenisuustiedot osoittavat noin kolmannekselle potilaista kehittyvän vasta-aineita. Tulokset saatiin altistumisajasta riippuvaisella Mouse Protection/Mouse Neutralization Assay -analyysillä. Näiden tutkimusten mukaan noin 19-25 % serokonversioista tapahtui 18 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta ja 33–44 % 45 kuukauden sisällä. Serokonversion seurauksia tarkkaillut tutkimus osoitti, ettei vasta-aineiden läsnäolo heikentänyt hoitovastetta ja ettei sillä ollut vaikutusta yleiseen turvallisuusprofiiliin. Mouse Neutralization/Mouse Protection Assay -analyysillä määritetyn vasta-aineiden esiintyvyyden kliininen merkitys on kuitenkin epävarma.

Serokonversion esiintyvyys ja alkamisajankohdat olivat samankaltaisia potilailla, joita oli hoidettu A-tyypin toksiinilla, ja potilailla joita ei oltu hoidettu A-tyypin toksiinilla, sekä potilailla, jotka olivat vasteettomia A-tyypin toksiinille, ja potilailla jotka olivat vasteellisia A-tyypin toksiinille.

5.2 Farmakokinetiikka

Injisoitaessa NeuroBlocia lihaksensisäisesti se aiheuttaa paikallista lihasheikkoutta kemiallisen denervaation välityksellä. NeuroBlocin markkinoille tultua paikallisen lihaksensisäisen injektion jälkeen todetuista häiritsevistä tapahtumista (joita olivat mm. suun kuivuminen, nielemisvaikeudet ja näön hämärtyminen) 12 % oli vakavia tapahtumia, jotka saattoivat johtua B-tyypin botuliinitoksiinin systeemistä vaikutuksista. Farmakokineettisiä tai lääkeaineen imeytymiseen, jakautumiseen, metaboliaan ja erityyseen liittyviä tutkimuksia (ADME-tutkimuksia) ei kuitenkaan ole suoritettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologiset tutkimukset kerta-annoksella cynomolgus-apinoilla eivät ole osoittaneet muita vaikutuksia kuin odotettavissa olevaa, annoksesta riippuvaa injisoitujen lihasten paralyysia ja suurten annosten yhteydessä jonkin verran toksiinien diffundoitumista lähellä sijaitseviin lihaksiin, joihin valmistetta ei injisoitu ja joissa ne aiheuttivat samantapaisia vaikutuksia.

Cynomolgus-apinoilla suoritettiin kerta-annoksella lihaksensisäisiä toksisuuskokeita. Systeeminen pitoisuus, jolla ei todettu vaikutusta (NOEL) oli noin 960 yks./kg. Letaalinen annos oli 2400 yks./kg.

Valmisteen luonteesta johtuen eläinkokeita ei ole suoritettu NeuroBlocin karsinogeenisten vaikutusten selvittämiseksi. NeuroBlocilla ei ole suoritettu mutageenisyyttä koskevia standarditutkimuksia. Rotilla ja kaneilla tehty kehitystutkimukset eivät osoittaneet merkkejä sikiön epämuodostumista tai hedelmällisyydenmuutoksista. Kehitystutkimuksissa rotilla korkein haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Dose Level) oli emoon kohdistuvien vaikutusten osalta 1 000 U/kg/vrk ja sikiövaikutusten osalta 3 000 U/kg/vrk. Kaneilla NOAEL-arvo oli emoon kohdistuvien vaikutusten osalta 0,4 U/kg/vrk ja sikiövaikutusten osalta 0,3 U/kg/vrk. Hedelmällisyystutkimuksissa NOAEL-arvo yleistoksisuuden osalta oli 300 U/kg/vrk sekä uroksilla että naarailla ja hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn kohdistuvien vaikutusten osalta 1 000 U/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumsukkinaatti
Natriumkloridi
Ihmisen seerumin albumiini
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

5 vuotta myyntipakkauksessa.

Laimennettu valmiste on käytettävä heti (ks. kohdat 4.2 ja 6.6).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti, ellei pakkausta avata ja valmistetta laimenneta sellaisella menetelmällä, joka estää mikrobikontaminaation.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kestoajan kuluessa valmiste voidaan poistaa jääkaapista yhden kerran ja säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C:n lämpötilassa enintään 3 kuukauden ajan. Tämän ajan kuluttua valmistetta ei saa laittaa uudelleen kylmäsäilytykseen, vaan se on hävitettävä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml, 1,0 ml tai 2,0 ml liuosta 3,5 ml:n I-typin lasisessa injektiopullossa, jossa on silikonipäällysteinen butyylikumitulppa, jonka päälle on puristettu alumiinikorkki.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

NeuroBloc toimitetaan kertakäyttöisissä injektiopulloissa.

Lääkevalmiste on käyttövalmista, eikä sitä tarvitse sekoittaa. Älä ravista.

Jotta annos voidaan jakaa useaan injektioon, NeuroBloc voidaan laimentaa injektioihin tarkoitettulla 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml) (ks. kohta 4.2). Natriumkloridiin laimennus tulee tehdä ruiskussa siten, että ruiskuun vedetään ensin tarvittava määrä NeuroBlocia ja sen jälkeen natriumkloridia. Nonkliinisissä kokeissa NeuroBloc-liuosta on laimennettu jopa 6 kertaa laimeammaksi ilman, että laimennus on vaikuttanut lääkkeen voimakkuuteen. Laimennuksen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä heti, sillä se ei sisällä säilöntäainetta.

Käyttämätön liuos, vanhentuneet NeuroBloc-injektiopullot sekä lääkevalmisteen annostelussa käytetyt välineet on hävitettävä huolellisesti tartuntavaarallisia jätteitä koskevien paikallisten määräysten mukaan. Injektiopullo on tarkistettava visuaalisesti ennen käyttöä. Jos NeuroBloc-liuos ole kirkasta ja väritöntä tai kellertävää tai jos injektiopullo näyttää vahingoittuneelta, valmistetta ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä tartuntavaarallisia jätteitä koskevien paikallisten määräysten mukaan.

Puhdista kaikki roiskeet 10-prosenttisella emäsluoksella tai 0,5-prosenttisella natriumhypokloriittiliuoksella. Imeytä neste sopivaan imeytysaineeseen käyttäen vedenpitäviä käsineitä. Aseta imeytetty toksiini autoklavointipussiin, sulje pussi ja käsittele tartuntavaarallisia jätteitä koskevien määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/166/001 – 2 500 yks.
EU/1/00/166/002 – 5 000 yks.
EU/1/00/166/003 – 10 000 yks.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. tammikuuta 2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. marraskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Iso-Britannia

ja

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat

samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, 0,5 ml:n injektiopullo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NeuroBloc 5 000 U/ml injektioneste, liuos
B-tyypin botuliinitoksiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 5 000 U B-tyypin botuliinitoksiinia.
Yksi 0,5 ml injektiopullo sisältää 2 500 U B-tyypin botuliinitoksiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumsukkinaatti, natriumkloridi, ihmisen seerumin albumiinin liuos, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä ravista.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Lihakseen.
Vain kertakäyttöön.

6 ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

NeuroBlocin voimakkuus on 5 000 yksikköä/ml (U/ml). Ilmoitetut yksiköt ovat tyypin B yksiköitä, jotka eivät ole vertailukelpoisia muiden botuliinitoksiinivalmisteiden voimakkuuden ilmoittamiseen käytettyjen yksiköiden kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
Laimennettu valmiste on käytettävä heti.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kestoajan kuluessa valmiste voidaan poistaa jääkaapista yhden kerran ja säilyttää huoneenlämmössä

alle 25 °C:n lämpötilassa enintään 3 kuukauden ajan. Tämän ajan kuluttua valmistetta ei saa laittaa uudelleen kylmäsäilytykseen, vaan se tulee hävittää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Lue pakkausselosteesta käsittelyä, käytönaikaista säilytystä ja hävittämistä koskevat erityisvaroitukset.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Myyntiluvan haltija:
Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/166/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI, 0,5 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

NeuroBloc 5 000 U/ml injektioneste, liuos
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 500 yks.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, 1,0 ml:n injektiopullo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NeuroBloc 5 000 U/ml injektioneste, liuos
B-tyypin botuliinitoksiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 5 000 U B-tyypin botuliinitoksiinia.
Yksi 1 ml injektiopullo sisältää 5 000 U B-tyypin botuliinitoksiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumsukkinaatti, natriumkloridi, ihmisen seerumin albumiinin liuos, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä ravista.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Lihakseen.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

NeuroBlocin voimakkuus on 5 000 yksikköä/ml (U/ml). Ilmoitetut yksiköt ovat tyypin B yksiköitä, jotka eivät ole vertailukelpoisia muiden botuliinitoksiinivalmisteiden voimakkuuden ilmoittamiseen käytettyjen yksiköiden kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
Laimennettu valmiste on käytettävä heti.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kestoajan kuluessa valmiste voidaan poistaa jääkaapista yhden kerran ja säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C:n lämpötilassa enintään 3 kuukauden ajan. Tämän ajan kuluttua valmistetta ei saa laittaa uudelleen kylmäsäilytykseen, vaan se tulee hävittää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Lue pakkausselosteesta käsittelyä, käytönaikaista säilytystä ja hävittämistä koskevat erityisvaroitukset.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Myyntiluvan haltija:
Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/166/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI, 1,0 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

NeuroBloc 5 000 U/ml injektioneste, liuos
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 000 yks.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, 2,0 ml:n injektiopullo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NeuroBloc 5 000 U/ml injektioneste, liuos
B-tyypin botuliinitoksiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 5 000 U B-tyypin botuliinitoksiinia.
Yksi 2 ml injektiopullo sisältää 10 000 U B-tyypin botuliinitoksiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumsukkinaatti, natriumkloridi, ihmisen seerumin albumiinin liuos, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä ravista.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Lihakseen.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

NeuroBlocin voimakkuus on 5 000 yksikköä/ml (U/ml). Ilmoitetut yksiköt ovat tyypin B yksiköitä, jotka eivät ole vertailukelpoisia muiden botuliinitoksiinivalmisteiden voimakkuuden ilmoittamiseen käytettyjen yksiköiden kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.
Laimennettu valmiste on käytettävä heti.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kestoajan kuluessa valmiste voidaan poistaa jääkaapista yhden kerran ja säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C:n lämpötilassa enintään 3 kuukauden ajan. Tämän ajan kuluttua valmistetta ei saa laittaa uudelleen kylmäsäilytykseen, vaan se tulee hävittää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Lue pakkausselosteesta käsittelyä, käytönaikaista säilytystä ja hävittämistä koskevat erityisvaroitukset.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Myyntiluvan haltija:
Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/166/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI, 2,0 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

NeuroBloc 5 000 U/ml injektioneste, liuos
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 000 yks.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

NeuroBloc 5 000 U/ml, injektioneste, liuos B-typin botuliinitoksiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NeuroBloc on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NeuroBlocia
3. Miten NeuroBlocia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NeuroBlocin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NeuroBloc on ja mihin sitä käytetään

NeuroBloc-ruiske vaikuttaa heikentämällä tai estämällä lihasten supistumista. Sen vaikuttava aine on B-typin botuliinitoksiini.

NeuroBlocia käytetään servikaalisen dystonian (tortikollis) eli vinokaulaisuuden hoitoon. Servikaalinen dystonia ilmenee niskan tai hartioiden lihasten hallitsemattomina supistuksina.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät NeuroBlocia

Älä käytä NeuroBlocia

- jos olet allerginen B-typin botuliinitoksiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on jokin muu hermo- tai lihassairaus, kuten amyotrooppinen lateraaliskleroosi (ALS-tauti), perifeerinen neuropatia, myastenia gravis tai Lambert-Eatonin oireyhtymä (lihassheikkoutta tai tunnottomuutta tai kipua)
- jos sinulla on esiintynyt hengästyneisyyttä tai nielemisvaikeuksia.

Jos jokin näistä koskee sinua, sinulle ei saa antaa NeuroBlocia. Jos olet epävarma, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät NeuroBlocia

- jos sinulla on verenvuotosairaus kuten hemofilia
- jos sinulla on keuhkovaivoja
- jos sinulla on nielemisvaikeuksia. Nielemisvaikeudet saattavat aiheuttaa ruoan tai nesteen vetämisen henkeen, jolloin seurauksena voi olla hyvin vakava keuhkokuume.

Yleinen varoitus:

NeuroBloc on hyväksytty ainoastaan servikaalisen dystonian hoitoon, eikä sitä saa käyttää minkään muun sairauden hoitoon. NeuroBlocin turvallisuutta muiden sairauksien hoidossa ei tunneta: jotkin haittavaikutuksista saattavat johtaa kuolemaan.

Lapset ja nuoret

NeuroBlocia ei tule antaa alle 18 vuoden ikäisille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja NeuroBloc

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. NeuroBloc saattaa vaikuttaa joidenkin lääkkeiden tehoon, ja jotkin lääkkeet voivat myös vaikuttaa NeuroBlocin tehoon.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- aminoglykosidiantibiootteja infektion hoitoon
- veren hyytymistä estäviä lääkkeitä, kuten varfariinia.

Jos olet epävarma koskeeko mikään näistä sinua, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen kuin sinulle annetaan NeuroBlocia.

Ennen leikkausta

Jos sinulle on tarkoitus tehdä leikkaus, kerro lääkärille, että olet saanut NeuroBlocia, sillä NeuroBlocilla saattaa olla yhteisvaikutuksia ennen yleisanestesiaa (nukutusta) mahdollisesti annettavien lääkkeiden kanssa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- NeuroBlocia ei yleensä anneta raskauden tai imetyksen aikana, sillä sen vaikutusta raskaana oleviin potilaisiin ei tunneta, eikä tiedetä, erittykö NeuroBlocia äidinmaitoon.
- Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

NeuroBlocia saatuaasi sinulla saattaa esiintyä lihasheikkoutta tai silmäoireita, kuten näön hämärtymistä tai yläluomen roikkumista. Jos saat tällaisia oireita, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

NeuroBloc sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 10 000 NeuroBloc-yksikköä kohti eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten NeuroBlocia käytetään

NeuroBlocia antaa sinulle servikaalisen dystonian (vinokaulaisuuden) hoitoon ja botuliinitoksiinien käyttöön hyvin perehtynyt lääkäri.

Kuinka paljon NeuroBlocia annetaan

- Lääkäri päättää, kuinka paljon NeuroBlocia sinulle annetaan.
- Annos on yleensä 10 000 yksikköä, mutta se voi myös olla suurempi tai pienempi.
- Jos olet saanut NeuroBloc-ruiskeita aiemmin, lääkäri ottaa huomioon, kuinka hyvin aiemmat ruiskeet tehosivat.

Miten NeuroBlocia annetaan

- NeuroBloc-ruiske annetaan niska- ja/tai hartialihaksiin riippuen siitä, mitkä lihakset aiheuttavat ongelman.
- Lääkäri saattaa injisoida osan annoksesta eri kohtiin lihaksissa.

Lisäruiskeet

- NeuroBlocin vaikutus kestää yleensä n. 12–16 viikkoa.
- Lääkäri päättää, onko uusi ruiske tarpeen ja kuinka suurta annosta käytetään.

Jos sinusta tuntuu, että NeuroBlocin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille.

Jos sinulle annetaan enemmän NeuroBlocia kuin pitäisi

- Jos sinulle on annettu enemmän NeuroBlocia kuin tarvitset, saatat tuntea heikkoutta myös joissain niistä lihaksista, joihin ruisketta ei annettu. Oireita voi myös ilmetä kaukana ruiskeen saaneista lihaksista, esim. nielemis- tai hengitysvaikeuksia. Näin voi käydä keskimääräistä suuremmilla, enintään 15 000 yksikön annoksilla.

- Jos saat hengitysvaikeuksia tai jos muualla kuin injektiokohdassa esiintyvät oireet huolestuttavat sinua, **ota heti yhteys lääkäriin. Jos lääkäri ei ole tavoitettavissa, ota yhteys päivystyspoliklinikkaan. Saatat tarvita kiireellistä hoitoa.**

Liian suuri annos NeuroBlocin aktiivista ainetta (botuliinitoksiinia) voi aiheuttaa vakavan botuliinimyrkytyksen (botulismia), jonka oireita ovat lihasten lamaantuminen ja hengitysvajaus. Jos lääkäri epäilee botulismia, sinut otetaan sairaalaan, jossa hengitystoimintaasi seurataan. Myrkytys menee yleensä ohi tietyn ajan kuluttua.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutuksia voi ilmetä päivien tai viikkojen kuluttua ruiskeen saamisesta. Pistoskohdassa saattaa tuntua kipua, mutta se häviää yleensä muutamassa minuutissa.

Suusi voi tuntua kuivalta ja/tai nieleminen vaikealta. Joissakin harvoissa tapauksissa nieleminen voi olla todella vaikeaa ja tukehtuminen on mahdollista. **Jos nielemisvaikeutesi pahenevat tai hengittämisesi vaikeutuu, hakeudu heti lääkäriin. Saatat tarvita kiireellistä hoitoa.**

Keuhkoihin joutuneen ruoan tai oksennuksen aiheuttamaa aspiraatiokeuhkkokuumetta sekä hengitystiesairauksia on raportoitu botuliinitoksiinihoidon (tyypit A ja B) jälkeen. Nämä haittavaikutukset ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan, ja ne liittyvät mahdollisesti botuliinitoksiinin leviämiseen injektiopaikan ulkopuolelle muihin kehonosiin.

Muita haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- suun kuivuminen
- nielemisvaikeudet
- päänsärky

Yleiset (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä)

- näön hämärtyminen tai yläluomen painuminen
- ruoansulatushäiriöt tai oksentelu
- ummetus
- niskakipu
- lihasheikkous, -kipu tai lihasten jäykkyys eri puolella kehoa
- voimien ja tarmon heikentyminen
- makuaistin muutokset (ruoka ja juoma)
- muutokset äänessäsi
- flunssan kaltaiset oireet

Allergisia ihoreaktioita, kuten ihottumaa, joihin voi liittyä kalpeutta, punoitusta, läiskiä tai voimakasta kutinaa, ja äkillisiä iho-oireita, kuten paukamia tai nokkosihottumaa, sekä kuivasilmäisyyttä on myös raportoitu NeuroBlocin saamisen jälkeen. Näiden haittavaikutusten yleisyyttä ei tunneta.

On myös mahdollista, että servikaalinen dystonia (vinokaulaisuus) voi pahentua ruiskeen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NeuroBlocin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Kestoajan kuluessa valmiste voidaan poistaa jääkaapista yhden kerran ja säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C:n lämpötilassa enintään 3 kuukauden ajan. Tämän ajan kuluttua valmistetta ei saa laittaa uudelleen kylmäsäilytykseen, vaan se tulee hävittää.
- Päivämäärä, jolloin lääke poistettiin jääkaapista, merkitään ulkopakkaukseen.
- Jos lääke laimennetaan, lääkäri käyttää sen heti.
- Ennen lääkkeen käyttämistä, lääkäri tarkistaa, että liuos on kirkasta ja väritöntä/kellertävää. Jos pilaantumisen merkkejä on nähtävissä, lääkettä ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä.
- Käyttämätön liuos tulee hävittää.
- NeuroBlocin erityisominaisuuksien vuoksi lääkäri huolehtii siitä, että kaikkia käytettyjä injektiopulloja, neuloja ja ruiskuja käsitellään tartuntavaarallisia jätteitä koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NeuroBloc sisältää

Vaikuttava aine on B-tyypin botuliinitoksiini. Yksi millilitra (ml) sisältää 5 000 yksikköä (U).

Yksi 0,5 ml injektiopullo sisältää 2 500 U B-tyypin botuliinitoksiinia.

Yksi 1 ml injektiopullo sisältää 5 000 U B-tyypin botuliinitoksiinia.

Yksi 2 ml injektiopullo sisältää 10 000 U B-tyypin botuliinitoksiinia.

Muut aineet ovat dinatriumsukkinaatti, natriumkloridi, ihmisen serumin albumiinin liuos, kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

NeuroBloc on liuosmuodossa oleva injektioneste, joka on 0,5 ml (2 500 yks.), 1,0 ml (5 000 yks.) tai 2,0 ml (10 000 yks.) injektiopullossa. Injektioneste on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Iso-Britannia

ja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

ae@sloanpharma.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV}> <{kuukausi VVVV}>

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille

KÄYTTÖ-, KÄSITTELY- JA HÄVITYSOHJEET

NeuroBloc toimitetaan injektiopulloissa, jotka on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

Lääkevalmiste on käyttövalmista, eikä sitä tarvitse sekoittaa. Älä ravista.

Jotta annos voidaan jakaa useaan injektioon, NeuroBloc voidaan laimentaa injektioihin tarkoitettulla 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml) (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Natriumkloridiin laimennus tulee tehdä ruiskussa siten, että ruiskuun vedetään ensin tarvittava määrä NeuroBlocia ja sen jälkeen natriumkloridia. Nonkliinisissä kokeissa NeuroBloc-liuosta on laimennettu jopa 6 kertaa laimeammaksi ilman, että laimennus on vaikuttanut lääkkeen voimakkuuteen. Laimennuksen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä heti, sillä se ei sisällä säilöntäainetta.

Käyttämätön liuos, vanhentuneet NeuroBloc-injektiopullot sekä lääkevalmisteen annostelussa käytetyt välineet on hävitettävä huolellisesti tartuntavaarallisia jätteitä koskevien paikallisten määräysten mukaan. Injektiopullo on tarkistettava visuaalisesti ennen käyttöä. Jos NeuroBloc-liuos ole kirkasta ja väritöntä tai kellertävää tai jos injektiopullo näyttää vahingoittuneelta, valmistetta ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä tartuntavaarallisia jätteitä koskevien paikallisten määräysten mukaan.

Puhdista kaikki roiskeet 10-prosenttisella emäsluoksella tai 0,5-prosenttisella natriumhypokloriittiliuoksella. Imeytä neste sopivaan imeytysaineeseen käyttäen vedenpitäviä käsineitä. Aseta imeytetty toksiini autoklavointipussiin, sulje pussi ja käsittele tartuntavaarallisia jätteitä koskevien määräysten mukaisesti.

Älä käytä injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.