

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

NeuroBloc 5000 U/ml otopina za injekciju.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 5000 U botulinskog toksina tipa B.

Jedna bočica od 0,5 ml sadrži 2500 U botulinskog toksina tipa B.

Jedna bočica od 1,0 ml sadrži 5000 U botulinskog toksina tipa B.

Jedna bočica od 2,0 ml sadrži 10 000 U botulinskog toksina tipa B.

Proizveden u stanicama bakterije *Clostridium botulinum* serotip B (soj izoliran iz graha).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra i bezbojna do svijetložuta otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

NeuroBloc je indiciran za liječenje cervikalne distonije (tortikolisa) u odraslih.

### 4.2 Doziranje i način primjene

NeuroBloc smiju primjenjivati samo liječnici sa znanjem i iskustvom u liječenju cervikalne distonije te primjeni botulinskih toksina.

Ograničeno samo na bolničku upotrebu.

#### Doziranje

Početna doza iznosi 10 000 U i treba je raspodijeliti na dva do četiri najzahvaćenija mišića. Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je djelotvornost ovisna o dozi, ali ta ispitivanja, budući da nisu uključivala usporedbu, ne pokazuju značajnu razliku između 5000 U i 10 000 U. Stoga se doza od 5000 U može također uzeti u obzir kao početna, ali doza od 10 000 U može povećati vjerojatnost kliničke koristi.

Injekcije treba ponavljati prema potrebi da bi se održala dobra funkcija i smanjila bol. U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima prosječna učestalost doziranja bila je otprilike svakih 12 tjedana, no to može varirati među ispitanicima i određeni je udio bolesnika održao značajno poboljšanje u odnosu na početno stanje 16 tjedana ili dulje. Stoga učestalost doziranja treba prilagoditi na temelju kliničke procjene/odgovora svakog pojedinog bolesnika.

U bolesnika sa smanjenom mišićnom masom dozu treba prilagoditi prema individualnim potrebama bolesnika.

Jačina ovog lijeka izražena je u jedinici lijeka NeuroBloc 5000 po mililitru (U/ml). Ove se jedinice ne smiju međusobno zamijeniti s jedinicama koje se upotrebljavaju za izražavanje jačine drugih pripravaka botulinskog toksina (vidjeti dio 4.4).

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starije populacije u dobi od 65 ili više godina.

### Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Međutim, farmakološke značajke ne pokazuju potrebu za prilagodbom doze.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka NeuroBloc u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

NeuroBloc se smije primjenjivati samo kao intramuskularna injekcija. Posebnu pozornost treba posvetiti da se lijek ne primijeni u krvnu žilu.

Početnu dozu od 10 000 U treba podijeliti između dva do četiri najzahvaćenija mišića.

Da bi bilo moguće raspodijeliti ukupnu dozu na nekoliko injekcija, NeuroBloc se može razrijediti 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za injekcije (9 mg/ml), a otopinu je potrebno upotrijebiti odmah. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

NeuroBloc se ne smije davati osobama s ustanovljenom neuromuskularnom bolešću (npr. amiotrofičnom lateralnom sklerozom ili perifernom neuropatijom) ili s ustanovljenim poremećajima neuromuskularne sinapse (npr. miastenijom gravis ili Lambert-Eatonovim sindromom).

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

NeuroBloc se preporučuje samo za intramuskularnu primjenu.

Sigurnost NeuroBloca izvan odobrenih indikacija nije ustanovljena. Ovo upozorenje uključuje primjenu u djece i svaku drugu indikaciju osim cervikalne distonije. Rizici, uključujući i smrt, mogu prevagnuti nad potencijalnim koristima.

### Serokonverzija

Kao i kod mnogih bioloških/biotehnoških proteina koji se primjenjuju kao lijekovi, ponavljana primjena NeuroBloca može u nekih bolesnika biti povezana s razvojem protutijela na botulinski toksin tipa B. Podaci o imunogenosti iz tri dugotrajna klinička ispitivanja pokazuju da približno jedna trećina bolesnika razvije protutijela, kako je ustanovljeno testom neutralizacije u miševa/zaštite miševa ovisno o trajanju izloženosti (vidjeti dio 5.1).

Istraživanje posljedica serokonverzije pokazalo je da prisutnost protutijela nije značila i gubitak kliničkog odgovora te da nije utjecala na sveukupni sigurnosni profil. Međutim, kliničko značenje prisutnosti protutijela, kako je određeno testom neutralizacije u miševa/zaštite miševa, nije pouzdano ustanovljeno.

Potreban je oprez u bolesnika s poremećajima hemostaze ili u onih koji primaju antikoagulantnu terapiju.

### Širenje učinka toksina

Zabilježeni su neuromuskularni učinci povezani sa širenjem toksina dalje od mjesta primjene (vidjeti dio 4.8). Oni uključuju disfagiju i teškoće s disanjem.

### Postojeći neuromuskularni poremećaji

Bolesnici liječeni terapijskim dozama mogu iskusiti pretjeranu mišićnu slabost. Bolesnici s neuromuskularnim poremećajima mogu biti pod povećanim rizikom od klinički značajnih učinaka, uključujući tešku disfagiju i kompromitirano disanje, pri uobičajenim dozama NeuroBloca (vidjeti dio 4.3).

Nakon liječenja botulinskim toksinom tipa A/B bilo je spontanih izvještaja o disfagiji, aspiracijskoj pneumoniji i/ili potencijalno smrtonosnoj respiratornoj bolesti.

Rizik od tih nuspojava povećan je u djece (neodobrena primjena) i bolesnika s već postojećim neuromuskularnim poremećajima uključujući poremećaje gutanja. U bolesnika s neuromuskularnim poremećajima ili disfagijom i aspiracijom u anamnezi, botulinski toksini smiju se primjenjivati samo u eksperimentalnim uvjetima pod strogim liječničkim nadzorom.

Nakon liječenja NeuroBlocom sve bolesnike i njihove negovatelje treba upozoriti da potraže liječničku pomoć u slučaju respiratornih teškoća, gušenja ili bilo koje nove ili pogoršane disfagije.

Disfagija je zabilježena nakon injekcije i u druga mjesta osim cervikalne muskulature.

### Nemogućnost zamjene pripravaka botulinskih toksina

Početna doza od 10 000 U (ili 5000 U) odnosi se samo na NeuroBloc (botulinski toksin tipa B). Te jedinične doze vrijede isključivo za NeuroBloc i ne odnose se na pripravke botulinskog toksina tipa A. Preporučene jedinične doze botulinskog toksina tipa A značajno su niže od onih za NeuroBloc i primjena botulinskog toksina tipa A u jediničnoj dozi preporučenoj za NeuroBloc može rezultirati sistemskom toksičnošću i kliničkim posljedicama opasnim po život.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Učinak primjene različitih serotipova botulinskih neurotoksina trenutačno nisu poznati. Međutim, u kliničkim ispitivanjima NeuroBloc je bio primijenjen 16 tjedana nakon injekcije botulinskog toksina tipa A.

Istodobna primjena NeuroBloca i aminoglikozida ili lijekova koji ometaju neuromuskularni prijenos (npr. spojevi slični kurareu) mora se razmotriti s oprezom.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ispitivanja provedena na životinjama nedostatna su s obzirom na učinke na trudnoću i embrionalni/fetalni razvoj. Potencijalni rizik za ljude nije poznat. NeuroBloc se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje botulinskim toksinom tipa B (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se botulinski toksin tip B u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje botulinskog toksina tipa B u mlijeko nije ispitano u životinja. Potrebno je odlučiti treba li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje NeuroBlocom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja NeuroBlocom za ženu.

### Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti i nije poznato može li NeuroBloc utjecati na sposobnost reprodukcije.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. NeuroBloc može umanjiti sposobnost upravljanja vozilima i strojevima u slučaju nuspojava kao što su mišićna slabost i poremećaji oka (zamagljen vid, spuštenu vjeđa).

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s liječenjem NeuroBlocom bile su suha usta, disfagija, dispepsija i bol na mjestu primjene injekcije.

Nuspojave koje su prijavljene povezano sa širenjem toksina udaljeno od mjesta primjene bile su: pretjerana mišićna slabost, disfagija, dispneja, aspiracijska pneumonija sa smrtnim ishodom u nekim slučajevima (vidjeti dio 4.4).

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave opažene u svim kliničkim ispitivanjima navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA te redosljedom prema sve manjoj učestalosti definiranoj kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji živčanog sustava	suha usta, glavobolja	tortikolis (pogoršanje u odnosu na početno stanje), promijenjen osjet okusa
Poremećaji oka		zamagljen vid
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		disfonija
Poremećaji probavnog sustava	disfagija	dispepsija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava vezivnog tkiva		mastenija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injiciranja	bol u vratu bolest nalik gripi

Slično kao i za botulinski toksin tipa A, elektrofiziološko podrhtavanje koje nije povezano s kliničkom slabošću ili drugim elektrofiziološkim abnormalnostima može se pojaviti u nekim udaljenim mišićima.

##### Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljene su nuspojave povezane sa širenjem toksina dalje od mjesta primjene (pretjerana mišićna slabost, disfagija, dispneja, aspiracijska pneumonija sa smrtnim ishodom u nekim slučajevima) (vidjeti dio 4.4).

Tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su također sljedeći učinci: abnormalna akomodacija, suhoća oka, ptoza, povraćanje, konstipacija, simptomi nalik gripi, astenija, angioedem, osip, urtikarija i pruritus.

Dostupna izvješća pokazuju da se ovaj lijek primjenjivao u pedijatrijskoj populaciji. Prema prikazima pojedinačnih slučajeva više su vjerojatne ozbiljne nuspojave u djece (40%) nego u odraslih i starijih osoba (12%), vjerojatno kao posljedica primjene neprimjereno visokih doza za djecu (vidjeti dio 4.9).

##### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi predoziranja (neki uz znakove sistemske toksičnosti). U slučaju predoziranja potrebno je uvesti opće medicinske potporne mjere liječenja. Doze do 15 000 U rijetko su za posljedicu imale klinički značajnu sistemska toksičnost u odraslih. Ako se klinički sumnja na botulizam, može biti potrebna hospitalizacija kako bi se nadzirala respiratorna funkcija (početak respiratornog zatajenja).

U slučaju predoziranja ili injekcije primijenjene u mišić koji obično kompenzira cervikalnu distoniju, moguće je da se distonija pogorša. Kao i s drugim botulinskim toksinima, nakon nekog vremena nastupit će spontani oporavak.

Pedijatrijska primjena (neodobrena): primjenom doza odobrenih za liječenje odraslih bolesnika, u djece je nastupila klinički značajna sistemska toksičnost. Rizik od širenja učinka veći je nego u odraslih, a češće je i težeg oblika. Razlog tomu mogu biti visoke doze obično primjenjivane u toj populaciji.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: mišićni relaksans, lijekovi s perifernim djelovanjem,  
ATK oznaka: M03AX 01

#### Mehanizam djelovanja

NeuroBloc je neuromuskularni blokator. Mehanizam djelovanja NeuroBloca u blokiranju neuromuskularne provodljivosti uključuje proces od tri koraka:

1. izvanstanično vezanje toksina na specifična vezna mjesta (akceptore) na završecima motornih živaca
2. internalizacija i oslobađanje toksina u citosol živčanih završetaka
3. inhibicija oslobađanja acetilkolina iz živčanih završetaka na neuromuskularnoj sinapsi.

Ubrizgan izravno u mišić, NeuroBloc uzrokuje lokaliziranu paralizu koja se s vremenom postupno povlači. Mehanizam kojim se paraliza mišića s vremenom povlači nije poznat, ali može biti povezan s intraneuronalnom pretvorbom (*turnover*) zahvaćenog proteina i/ili rastom živčanog završetka.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Niz kliničkih ispitivanja provedeno je kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost NeuroBloca u liječenju cervikalne distonije. Ta su ispitivanja dokazala djelovanje NeuroBloca i u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i u onih koji su bili liječeni botulinskim toksinom tipa A, uključujući bolesnike za koje se smatralo da su klinički rezistentni na botulinski toksin tipa A.

U bolesnika s cervikalnom distonijom provedena su dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze III. Oba su ispitivanja uključila odrasle bolesnike ( $\geq 18$  godina) koji su u prošlosti primali terapiju botulinskim toksinom tipa A. Prvo ispitivanje uključilo je bolesnike klinički rezistentne na toksin tipa A (bez odgovora na A), potvrđeno testom Frontalis tip A. Drugo ispitivanje uključilo je bolesnike u kojih se i dalje postizao odgovor na toksin tipa A (s odgovorom na A). U prvom ispitivanju bolesnici rezistentni na tip A (bez odgovora na A) bili su randomizirani u skupinu koja je primala placebo ili u skupinu koja je primala 10 000 U NeuroBloca, a u drugom ispitivanju, bolesnici s odgovorom na toksin tipa A (s odgovorom na A) bili su randomizirani u skupine koje su primale placebo, 5000 U ili 10 000 U toksina. Lijek je ubrizgan u istom navratu u 2 do 4 sljedeća mišića: *splenius capitis*, *sternocleidomastoideus*, *levator scapulae*, *trapezius*, *semispinalis capitis* i *scalenus*. Ukupna doza raspodijeljena je na te odabrane mišiće i primijenjeno je od 1 do 5 injekcija po mišiću. U prvo ispitivanje bilo je uključeno 77 ispitanika, u drugo 109 ispitanika. Procjena bolesnika nastavila se još 16 tjedana nakon primjene injekcije.

Primarna varijabla ishoda za djelotvornost u oba ispitivanja bio je ukupni rezultat (raspon mogućih bodova 0-87) na ljestvici za procjenu spazmodičnog tortikolisa (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*, TWSTRS) u 4. tjednu. Sekundarni ishodi uključili su vizualno analognu ljestvicu (*Visual Analogue Scales*, VAS) za kvantifikaciju bolesnikove opće procjene promjene i liječnikove opće procjene promjene, obje od početnih vrijednosti do 4. tjedna. Na tim ljestvicama 50 bodova pokazuje da nema promjene, 0 veliko pogoršanje, a 100 veliko poboljšanje. Rezultati usporedbe primarnih i sekundarnih varijabli djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 1. Analiza podljestvica TWSTRS pokazala je značajne učinke na težinu cervikalne distonije i pridruženu bol i invalidnost.

<b>Tablica 1 Rezultati djelotvornosti u fazi III ispitivanja lijeka NeuroBloc</b>					
<b>Procjene</b>	<b>ISPITIVANJE 1 (Bolesnici bez odgovora na A)</b>		<b>ISPITIVANJE 2 (Bolesnici s odgovorom na A)</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>10 000 U</b>	<b>Placebo</b>	<b>5000 U</b>	<b>10 000 U</b>
	n = 38	n = 39	n = 36	n = 36	n = 37
<b>TWSTRS - ukupno</b>					
Srednja vrijednost na početku	51,2	52,8	43,6	46,4	46,9
Srednja vrijednost u 4. tjednu	49,2	41,8	39,3	37,1	35,2
Promjena od početne vrijednosti	-2,0	-11,1	-4,3	-9,3	-11,7
p-vrijednost*		0,0001		0,0115	0,0004
<b>Bolesnikova opća procjena</b>					
Srednja vrijednost u 4. tjednu	39,5	60,2	43,6	60,6	64,6
p-vrijednost*		0,0001		0,0010	0,0001
<b>Liječnička opća procjena</b>					
Srednja vrijednost u 4. tjednu	47,9	60,6	52,0	65,3	64,2
p-vrijednost*		0,0001		0,0011	0,0038

\* Analiza kovarijance, dvostrani testovi,  $\alpha = 0,05$

Sljedeće randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje provedeno je kako bi se usporedila djelotvornost NeuroBloca (10 000 U) naspram botulinskog toksina tipa A (150 U) u bolesnika s cervikalnom distonijom koji nikada prije nisu primili pripravak botulinskog toksina. Kao primarna procjena djelotvornosti služio je ukupni rezultat na ljestvici TWSTRS za procjenu spazmodičnog tortikolisa, a sekundarne procjene djelotvornosti uključivale su VAS procjene promjene koje su dali bolesnik i ispitivač, provedene u 4., 8. i 12. tjednu nakon liječenja. Ispitivanje je ispunilo prethodno definirane kriterije za neinferiornost NeuroBloca u usporedbi s botulinskim toksinom tipa A, i s obzirom na srednju vrijednost ukupnog rezultata na ljestvici TWSTRS za spazmodični tortikolis u 4. tjednu nakon prvog i drugog ciklusa liječenja, i s obzirom na trajanje učinka.

Neinferiornost NeuroBloca u usporedbi s botulinskim toksinom tipa A dodatno je poduprla analiza bolesnika s postignutim odgovorom, u kojoj je sličan postotak ispitanika pokazao poboljšanje rezultata na ljestvici TWSTRS u 4. tjednu 1. ciklusa liječenja (86% NeuroBloc i 85% Botox), a sličan udio ispitanika imao je najmanje 20%-tno smanjenje od početnih vrijednosti rezultata na ljestvici TWSTRS u 4. tjednu 1. ciklusa liječenja (51% NeuroBloc, 47% Botox).

Daljnja klinička ispitivanja i praćenja otvorenog tipa pokazala su da se odgovor ispitanika na NeuroBloc može nastaviti kroz dulja razdoblja s tim da su neki ispitanici imali više od 14 ciklusa liječenja u razdoblju duljem od 3,5 godina. Osim poboljšanja funkcije dokazanog smanjenjem ukupnog rezultata na ljestvici TWSTRS, liječenje NeuroBlocom bilo je povezano sa značajnim smanjenjem rezultata za bol na ljestvici TWSTRS i rezultata za bol na ljestvici VAS u svakom ciklusu liječenja u 4., 8. i 12. tjednu u odnosu na početne vrijednosti. U tim ispitivanjima učestalost doziranja bila je približno svakih 12 tjedana.

Imunogenost NeuroBloca procijenjena je u dva klinička ispitivanja i jednom otvorenom produžetku ispitivanja. Prisutnost protutijela u tim ispitivanjima procijenjena je testom zaštite miševa (poznatom također kao test neutralizacije u miševa, *Mouse Neutralization Assay* - MNA).

Podaci o imunogenosti iz tri dugotrajna klinička ispitivanja pokazuju da približno jedna trećina bolesnika razvije protutijela, kako je ustanovljeno testom neutralizacije u miševa/zaštite miševa ovisno o trajanju izloženosti. Posebice su ta ispitivanja pokazala da je bilo 19-25% slučajeva serokonverzije u roku od 18 mjeseci nakon započetog liječenja što se do 45. mjeseca liječenja povećalo na približno 33-44%. Istraživanje posljedica serokonverzije pokazalo je da prisutnost protutijela nije značila i gubitak kliničkog odgovora te da nije utjecala na sveukupni sigurnosni profil. Međutim, kliničko značenje prisutnosti protutijela ustanovljeno testom neutralizacije u miševa/zaštite miševa ostaje nedovoljno razjašnjeno.

Opseg i tijek serokonverzije bili su slični u bolesnika s prethodnim izlaganjem toksinu A i onih koji prije nisu primali toksin A te između bolesnika rezistentnih na toksin A i onih s odgovorom na toksin A.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

NeuroBloc primijenjen intramuskularno izaziva lokaliziranu mišićnu slabost kemijskom denervacijom. Nakon lokalne intramuskularne injekcije NeuroBloca ozbiljni štetni događaji koji su se možda razvili zbog sistemskih učinaka botulinuskog toksina tipa B opaženi su u 12% slučajeva nuspojave prijavljenih tijekom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet (uključujući sljedeće nuspojave: suha usta, disfagija i zamagljen vid). Međutim, farmakokinetička ispitivanja ili ispitivanja apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja nisu provedena.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Farmakološka ispitivanja primjenom jedne doze u makaki majmuna nisu pokazala drugih učinaka osim očekivane paralize injektiranih mišića ovisno o dozi, zajedno s izvjesnom difuzijom toksina pri visokim dozama, što je slične učinke proizvelo i u susjednim mišićima koji nisu bili injicirani.

Intramuskularna toksikološka ispitivanja jedne doze provedena su na makaki majmunima. Doza bez opaženih sistemskih učinaka (*No Observed Effect Level*, NOEL) bila je približno 960 U/kg. Doza koja je rezultirala smrću bila je 2400 U/kg.

Zbog naravi lijeka nisu provedena ispitivanja na životinjama kako bi se ustanovili kancerogeni učinci NeuroBloca. Standardni testovi za istraživanje mutagenosti NeuroBloca nisu provedeni.

Razvojna ispitivanja u štakora i kunića nisu dala dokaze fetalnih malformacija ili promjene plodnosti. U razvojnim ispitivanjima doza bez opaženih štetnih učinaka (*No Observed Adverse Effect Dose Level*, NOAEL) iznosila je u štakora 1000 U/kg/dan za maternalne učinke i 3000 U/kg/dan za fetalne učinke. U kunića vrijednost NOAEL iznosila je 0,1 U/kg/dan za maternalne učinke i 0,3 U/kg/dan za fetalne učinke. U ispitivanjima plodnosti vrijednost NOAEL iznosila je 300 U/kg/dan za opću toksičnost i u mužjaka i u ženki, a 1000 U/kg/dan za plodnost i sposobnost reprodukcije.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

dinatrijev sukcinat  
natrijev klorid  
humani serumski albumin  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti



Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

U originalnom pakiranju 5 godina.

Razrijeđeni lijek upotrijebite odmah (vidjeti dio 4.2 i dio 6.6).

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah osim kad metoda otvaranja/razrjeđivanja isključuje rizik mikrobiološke kontaminacije.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku na 2°C-8°C.

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti, lijek može biti izvan hladnjaka tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca na temperaturi koja ne prelazi 25°C, bez ponovnog odlaganja u hladnjak. Na kraju ovoga razdoblja lijek ne smije biti vraćen u hladnjak nego ga treba baciti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

0,5 ml, 1 ml ili 2 ml otopine u staklenoj bočici od 3,5 ml izrađenoj od stakla tipa I, sa silikoniziranim čepom od butilne gume zatvorenoj aluminijskom kapicom.

Veličina pakiranja od 1 bočice.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

NeuroBloc je raspoloživ samo u bočicama za jednokratnu upotrebu.

Lijek je spreman za upotrebu i rekonstitucija nije potrebna. Nemojte tresti.

Da bi se omogućila raspodjela ukupne doze na nekoliko injekcija, NeuroBloc se može razrijediti 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za injekcije (9 mg/ml) (vidjeti dio 4.2). Takva razrjeđenja s natrijevim kloridom treba provoditi u štrcaljki i to tako da se najprije u štrcaljku izvuče željena količina NeuroBloca, a zatim se u štrcaljku doda natrijev klorid. U nekliničkim ispitivanjima otopina lijeka NeuroBloc razrijeđena je do 6 puta bez ikakve posljedične promjene jakosti. Kad je razrijeđen, lijek treba upotrijebiti odmah jer pripravak ne sadrži konzervans.

Svu neupotrijebljenu otopinu, sve bočice lijeka NeuroBloc kojima je istekao rok valjanosti i pribor upotrijebljen za primjenu lijeka treba pažljivo zbrinuti kao opasan medicinski otpad u skladu s lokalnim propisima. Prije upotrebe bočice treba vizualno pregledati. Ako otopina NeuroBloca nije bistra i bezbojna/svijetložuta ili ako se čini da je bočica oštećena, lijek se ne smije upotrijebiti nego ga treba zbrinuti kao opasan medicinski otpad u skladu s lokalnim propisima.

U slučaju prolijevanja, dekontaminirajte površinu s 10% kaustične otopine ili otopinom natrijevog hipoklorita (bjelilo za domaćinstvo – 2 ml (0,5%): 1 litra vode). Nosite vodootporne rukavice i tekućinu upijte odgovarajućim apsorbentom. Materijal s apsorbiranim toksinom stavite u vrećicu za autoklav, nepropusno zatvorite i zbrinite kao opasni medicinski otpad u skladu s lokalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/166/001 – 2500 U  
EU/1/00/166/002 – 5000 U  
EU/1/00/166/003 – 10 000 U

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 22. siječnja 2001.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. studeni 2010.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

i

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

**A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA, bočica od 0,5 ml****1. NAZIV LIJEKA**

NeuroBloc 5000 U/ml otopina za injekciju  
botulinski toksin tipa B

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedan ml sadrži 5000 U botulinskog toksina tipa B.  
Jedna bočica od 0,5 ml sadrži 2500 U botulinskog toksina tipa B.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

dinatrijev sukcinat, natrijev klorid, otopina humanog serumskog albumina, kloridna kiselina i voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nemojte tresti.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Intramuskularna primjena.  
Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Jačina NeuroBloca iznosi 5000 U/ml. Te se jedinice odnose isključivo na tip B i ne smiju se zamijeniti za jedinice kojima se izražava jačina drugih pripravaka s botulinskim toksinom.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).  
Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.



Unutar roka valjanosti, lijek može biti izvan hladnjaka tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca na temperaturi koja ne prelazi 25°C, bez ponovnog odlaganja u hladnjak. Na kraju ovoga razdoblja lijek ne smije biti vraćen u hladnjak nego ga treba baciti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Pročitajte u Uputi o lijeku o posebnim mjerama opreza pri rukovanju, čuvanju u primjeni i zbrinjavanju.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/166/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA BOČICE OD 0,5 ml**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

NeuroBloc 5000 U/ml otopina za injekciju  
i.m.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILIDOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2500 U

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA, bočica od 1,0 ml****1. NAZIV LIJEKA**

NeuroBloc 5000 U/ml otopina za injekciju  
botulinski toksin tipa B

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedan ml sadrži 5000 U botulinskog toksina tipa B.  
Jedna bočica od 0,5 ml sadrži 5000 U botulinskog toksina tipa B.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

dinatrijev sukcinat, natrijev klorid, otopina humanog serumskog albumina, kloridna kiselina i voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nemojte tresti.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Intramuskularna primjena.  
Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Jačina NeuroBloca iznosi 5000 U/ml. Te se jedinice odnose isključivo na tip B i ne smiju se zamijeniti za jedinice kojima se izražava jačina drugih pripravaka s botulinskim toksinom.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti lijek može biti izvan hladnjaka tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca na temperaturi koja ne prelazi 25°C, bez ponovnog odlaganja u hladnjak. Na kraju ovoga razdoblja lijek ne smije biti vraćen u hladnjak nego ga treba baciti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Pročitajte u Uputi o lijeku o posebnim mjerama opreza pri rukovanju, čuvanju u primjeni i zbrinjavanju.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/166/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenašćenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA BOČICE OD 1,0 ml**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

NeuroBloc 5000 U/ml otopina za injekciju  
i.m.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5000 U

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA, bočica od 2,0 ml****1. NAZIV LIJEKA**

NeuroBloc 5000 U/ml otopina za injekciju  
botulinski toksin tipa B

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedan ml sadrži 5000 U botulinskog toksina tipa B.  
Jedna bočica od 2 ml sadrži 10 000 U botulinskog toksina tipa B.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

dinatrijev sukcinat, natrijev klorid, otopina humanog serumskog albumina, kloridna kiselina i voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Nemojte tresti.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Intramuskularna primjena.  
Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Jačina NeuroBloca iznosi 5000 U/ml. Te se jedinice odnose isključivo na tip B i ne smiju se zamijeniti za jedinice kojima se izražava jačina drugih pripravaka s botulinskim toksinom.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti lijek može biti izvan hladnjaka tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca na temperaturi koja ne prelazi 25°C, bez ponovnog odlaganja u hladnjak. Na kraju ovoga razdoblja lijek ne smije biti vraćen u hladnjak nego ga treba baciti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Pročitajte u Uputi o lijeku o posebnim mjerama opreza pri rukovanju, čuvanju u primjeni i zbrinjavanju.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/00/166/003

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNIICA BOČICE OD 2,0 ml**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

NeuroBloc 5000 U/ml otopina za injekciju  
i.m.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

10 000 U

Lijek koji više nije odobren



Lijek koji više nije odobren

**B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

### NeuroBloc 5000 U/ml otopina za injekciju botulinski toksin tipa B

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je NeuroBloc i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NeuroBloc
3. Kako primjenjivati NeuroBloc
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NeuroBloc
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je NeuroBloc i za što se koristi

Injekcija lijeka NeuroBloc djeluje tako da smanjuje ili zaustavlja mišićne kontrakcije. Lijek sadrži djelatni sastojak „botulinski toksin tipa B“.

NeuroBloc služi za liječenje bolesti koja se naziva cervikalna distonija (tortikolis). To je stanje u kojem imate stezanja (kontrakcije) mišića vrata ili ramena koja ne možete kontrolirati.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati NeuroBloc

##### Nemojte primjenjivati NeuroBloc:

- ako ste alergični na botulinski toksin tipa B ili neki drugi sastojak lijeka NeuroBloc (naveden u dijelu 6)
- ako imate drugih poteškoća sa živcima ili mišićima, kao što je primjerice amiotrofična lateralna skleroza (Lou Gehrigova bolest), periferna neuropatija, miastenija gravis ili Lambert-Eatonov sindrom (mišićna slabost ili obamrlost ili bol)
- ako ste osjetili nedostatak zraka ili otežano gutanje.

Ne smijete primiti NeuroBloc ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što primite NeuroBloc:

- ako imate teškoća s krvarenjem poput hemofilije
- ako imate tegoba s plućima
- ako otežano gutate. To je zbog toga što teškoće s gutanjem mogu prouzročiti da udahnute hranu ili tekućinu u pluća, a to bi moglo prouzročiti vrlo tešku upalu pluća (pneumoniju).

##### Opće mjere opreza:

NeuroBloc je odobren samo za liječenje cervikalne distonije i ne smije se upotrebljavati za neko drugo liječenje. Sigurnost lijeka NeuroBloc kada se primjenjuje za liječenje drugih stanja nije poznata: neke nuspojave mogu imati smrtni ishod.

##### Djeca i adolescenti

NeuroBloc nije za primjenu u djece mlađe od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i NeuroBloc**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga što NeuroBloc može utjecati na način na koji neki lijekovi djeluju, a drugi lijekovi također mogu utjecati na način na koji djeluje NeuroBloc.

Osobito je važno da liječnika ili ljekarnika obavijestite ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- aminoglikozidni antibiotici za liječenje infekcije
- lijekovi za sprječavanje razvoja krvnih ugrušaka poput varfarina.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primite NeuroBloc.

### **Prije operacije**

Ako se morate podvrgnuti operativnom zahvatu, obavijestite liječnika da ste primili NeuroBloc. To je zbog toga što NeuroBloc može utjecati na lijekove koje biste mogli primiti prije opće anestezije.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

- U normalnim okolnostima nećete primiti NeuroBloc ako ste trudni ili dojite. To je zbog toga što nije poznato kako NeuroBloc utječe na trudne bolesnice i nije poznato prelazi li NeuroBloc u mlijeko dojilja.
- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Možda ćete osjetiti slabost u mišićima ili teškoće s očima poput zamagljenog vida ili spuštene vjeđe nakon što primite NeuroBloc. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima.

**NeuroBloc sadrži** manje od 1 mmol natrija (23 mg) na 10 000 U lijeka. To znači da zapravo ne sadrži natrij.

## **3. Kako primjenjivati NeuroBloc**

NeuroBloc će Vam dati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju cervikalne distonije i primjeni botulinskih toksina.

### **Koliko ćete primiti**

- liječnik će odlučiti koliko Vam lijeka NeuroBloc treba dati
- uobičajena je doza 10 000 U, no doza može biti viša ili niža
- ako ste prije primali injekcije lijeka NeuroBloc, liječnik će uzeti u obzir koliko je dobro lijek djelovao u prethodnim slučajevima.

### **Kako se daje NeuroBloc**

- NeuroBloc će Vam se ubrizgati u mišiće vrata ili ramena, ovisno o tome koji mišići Vam stvaraju tegobe
- liječnik Vam može ubrizgati po dio doze na nekoliko različitih mjesta u mišiću.

### **Davanje više injekcija lijeka NeuroBloc**

- Učinci lijeka NeuroBloc obično traju oko 12 do 16 tjedana.
- Liječnik će odlučiti je li Vam potrebna još jedna injekcija i koliko lijeka Vam treba dati.

Ako smatrate da je učinak lijeka NeuroBloc prejak ili preslab, obratite se liječniku.

### **Ako primite više lijeka NeuroBloc nego što ste trebali**

- Ako ste primili više lijeka NeuroBloc nego što ste trebali, možete osjetiti slabost u nekim mišićima u koje niste primili injekciju ili su Vam se simptomi poput otežanog gutanja ili disanja

pojavi dalje od mišića u koje ste primili injekciju. To se može dogoditi kada se primijene doze do 15 000 U.

- Ako imate poteškoća s disanjem ili ste zabrinuti zbog nekog simptoma koji se razvio daleko od mjesta injekcije, **odmah se obratite liječniku. Ako on/ona nije dostupan/na, potražite hitnu medicinsku pomoć. Može Vam biti potrebno hitno medicinsko liječenje.**

Ozbiljno stanje zvano "botulizam" koje uzrokuje paralizu mišića i zatajenje disanja može nastupiti ako je previše djelatnog sastojka (botulinskog toksina) ubrizgano u tijelo. Ako liječnik sumnja da se razvio botulizam, bit ćete primljeni u bolnicu, a Vaše će se disanje (respiratorna funkcija) nadzirati. Oporavak obično nastupa nakon nekog vremena.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Mogu se dogoditi danima ili tjednima nakon što ste primili injekciju. Možda ćete osjetiti bol na mjestu uboda injekcije, ali to bi trebalo proći nakon nekoliko minuta.

Možda ćete osjetiti da su Vam suha usta i može Vam postati teško gutati. U rijetkim slučajevima teškoće s gutanjem mogu postati teške pa je moguće gušenje. **Ako Vam se teškoće s gutanjem pogoršaju ili se pojavi gušenje ili teškoće s disanjem, otidite liječniku bez odlaganja. Može Vam biti potrebno hitno medicinsko liječenje.**

Aspiracijska upala pluća, prouzročena česticama hrane ili povraćanja koje uđu u pluća, i bolest dišnog sustava bile su zabilježene nakon liječenja botulinskim toksinima (tipa A i tipa B). Te su nuspojave katkad imale za posljedicu smrt i moguće je da su povezane sa širenjem botulinskog toksina u dijelove tijela podalje od mjesta u koje je primijenjena injekcija.

##### **Ostale nuspojave uključuju:**

**Vrlo česte** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- suha usta
- otežano gutanje
- glavobolja

**Česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- zamagljen vid ili spuštanje gornje vjeđe
- probavne smetnje ili povraćanje
- zatvor
- bol u vratu
- osjećaj slabosti, boli ili ukočeni mišići posvuda u tijelu
- gubitak snage ili energije
- promjene okusa hrane i pića
- promjene glasa
- simptomi nalik gripi.

Kožne alergije kao što su osip sa ili bez bljedila kože, crvenilo, ljuštenje, jaki svrbež i izbijanje promjena na koži kao što su uzdignuća ili koprivnjača, kao i suhe oči također su prijavljene nakon primjene lijeka NeuroBloc. Učestalost ovih nuspojava nije poznata.

Moguće je da se cervikalna distonija pogorša nakon što ste primili injekciju.

##### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati NeuroBloc

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza Rok valjanosti/EXP.
- Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Unutar roka valjanosti, NeuroBloc može biti izvan hladnjaka tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca na temperaturi koja ne prelazi 25°C. Na kraju ovoga razdoblja lijek ne smije biti vraćen u hladnjak nego ga treba baciti.
- Datum kada je lijek izvađen iz hladnjaka treba zabilježiti na kutiji.
- Ako je lijek razrijeđen, liječnik će ga upotrijebiti odmah.
- Prije primjene lijeka liječnik će provjeriti je li otopina bistra i bezbojna/svijetložuta. Ima li bilo kakvih znakova propadanja, lijek se ne smije upotrijebiti nego ga treba baciti.
- Svu neupotrijebljenu otopinu treba baciti.
- Zbog posebne naravi lijeka NeuroBloc, liječnik će paziti da se sa svim upotrijebljenim bočicama, iglama i štrcaljkama postupa kao s opasnim medicinskim otpadom u skladu s lokalnim propisima.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što NeuroBloc sadrži

Djelatna tvar je botulinski toksin tipa B. Jedan mililitar (ml) sadrži 5000 U.

Jedna bočica od 0,5 ml sadrži 2500 U botulinskog toksina tipa B.

Jedna bočica od 1 ml sadrži 5000 U botulinskog toksina tipa B.

Jedna bočica od 2 ml sadrži 10 000 U botulinskog toksina tipa B.

Drugi sastojci su dinatrijev sukcinat, natrijev klorid, otopina humanog serumskog albumina, kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

### Kako NeuroBloc izgleda i sadržaj pakiranja

NeuroBloc je otopina za injekciju u bočici koja sadrži 0,5 ml (2500 U), 1,0 ml (5000 U) ili 2,0 ml (10 000 U). Otopina je bistra i bezbojna do svijetlo žuta.

Veličina pakiranja od 1 bočice.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

i

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk

Co. Louth  
A91 P9KD  
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

ae@sloanpharma.com

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}.>**

#### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

### **UPUTE ZA PRIMJENU, RUKOVANJE I ZBRINJAVANJE**

NeuroBloc je raspoloživ samo u bočicama za jednokratnu upotrebu.

Lijek je spreman za upotrebu i rekonstitucija nije potrebna. Nemojte tresti.

Kako bi se ukupna doza mogla razdijeliti na nekoliko injekcija, NeuroBloc se može razrijediti 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za injekcije (9 mg/ml) (vidjeti dio 4.2 Sažetka opisa svojstava lijeka). Takva razrijeđenja s natrijevim kloridom treba provoditi u štrcaljki, i to tako da se najprije u štrcaljku izvuče željena količina NeuroBloca, a zatim se u štrcaljku doda natrijev klorid. U nekliničkim ispitivanjima otopina lijeka NeuroBloc razrijeđena je do 6 puta bez ikakve posljedične promjene u jačini. Kad je razrijeđen, lijek treba upotrijebiti odmah jer pripravak ne sadržava konzervans.

Svu neupotrijebljenu otopinu, sve bočice lijeka NeuroBloc kojima je istekao rok valjanosti i pribor upotrijebljen za primjenu lijeka treba pažljivo zbrinuti kao opasan medicinski otpad u skladu s lokalnim propisima. Prije upotrebe bočice treba vizualno pregledati. Ako otopina NeuroBloca nije bistra i bezbojna/svijetložuta ili ako se čini da je bočica oštećena, lijek se ne smije upotrijebiti nego ga treba zbrinuti kao opasan medicinski otpad u skladu s lokalnim propisima.

U slučaju prolijevanja, dekontaminirajte površinu s 10% kaustične otopine ili otopinom natrijevog hipoklorita (klorno bjelilo za domaćinstvo – 2 ml (0,5%): 4 litra vode). Nosite voodootporne rukavice i tekućinu upijte odgovarajućim apsorbentom. Materijal s apsorbiranim toksinom stavite u vrećicu za autoklav, nepropusno je zatvorite i zbrinite kao opasni medicinski otpad u skladu s lokalnim propisima.

Nemojte upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici.