

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS  
ZĀĻU APRAKSTS

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NeuroBloc 5000 V/ml šķīdums injekcijām.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 5000 vienības B tipa botulīna toksīna (*Botulinum Toxin Type B*).

Katrs 0,5 ml flakons satur 2500 vienības B tipa botulīna toksīna.

Katrs 1,0 ml flakons satur 5000 vienības B tipa botulīna toksīna.

Katrs 2,0 ml flakons satur 10 000 vienības B tipa botulīna toksīna.

Ražots *Clostridium botulinum* B serotipa (*Bean celma*) šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Caurspīdīgs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

NeuroBloc ir paredzēts kakla distonijas (greizā kakla) ārstēšanai pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

NeuroBloc drīkst ievadīt tikai ārsts ar zināšanām un pieredzi kakla distonijas ārstēšanā un botulīna toksīnu lietošanā.

Ierobežotai lietošanai tikai slimnīcā.

#### Devas

Sākotnējā deva ir 10 000 vienību (V), tā ir jāsadala starp diviem līdz četriem slimības visvairāk skartajiem muskuļiem. Klīniskās izpētes dati liecina, ka efektivitāte ir atkarīga no devas, taču šie pētījumi, kas nebija vērsti uz salīdzināšanu, neparādīja būtisku atšķirību starp 5000 un 10 000 V iedarbību. Tāpēc var apsvērt 5000 V pielietošanu sākotnējā devā, taču 10 000 V deva var palielināt klīniskā efekta varbūtību.

Injekcijas ir jāatkārto pēc vajadzības, lai nodrošinātu normālas funkcijas un samazinātu sāpes. Ilgstošos klīniskajos pētījumos vidējais preparāta lietošanas biežums bija ik pēc 12 nedēļām, tomēr dažādiem pacientiem tas var atšķirties, un bija daļa pacientu, kuru stāvoklis, salīdzinot ar sākotnējo, ievērojami uzlabojās un tādā saglabājās 16 vai vairāk nedēļas. Tādēļ lietošanas biežums jāpielāgo, pamatojoties uz konkrētā pacienta klīnisko novērtējumu/atbildes reakciju.

Pacientiem ar samazinātu muskuļu masu deva ir jāpieskaņo atbilstoši pacienta individuālajām vajadzībām.

Šo zāļu stiprums ir izteikts kā NeuroBloc 5000 V/ml. Šīs vienības nav aizstājamas ar vienībām, ko izmanto citu botulīna toksīna preparātu stipruma izteikšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem, kuri ir  $\geq 65$  gadus veci, deva nav jāpielāgo.

### Aknu un nieru darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi ar pacientiem, kuriem ir aknu vai nieru darbības traucējumi. Taču farmakoloģiskie dati neliecina, ka devu vajadzētu pielāgot.

### Pediatriskā populācija

NeuroBloc drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

NeuroBloc jāievada tikai intramuskulārā injekcijā. Īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai NeuroBloc netiktu injicēts asinsvadā.

Sākotnējā deva – 10 000 V – jāsadala starp diviem līdz četriem slimības visvairāk skartajiem muskuļiem.

Lai kopējo devu varētu sadalīt vairākām injekcijām, NeuroBloc var atšķaidīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām un nekavējoties šķīdumu izlietot. Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Personām, kurām ir zināmas neiromuskulārās slimības (piem., amiotropā laterālā skleroze vai perifērā neiropātija) vai zināmi neiromuskulāro savienojumu traucējumi (piem., *myasthenia gravis* vai Lamberta-Ītona (*Lambert-Eaton*) sindroms), nedrīkst ievadīt NeuroBloc.

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

NeuroBloc ir paredzēts tikai intramuskulārai ievadīšanai.

NeuroBloc drošums ārpus apstiprinātās indikācijas nav pierādīts. Šis brīdinājums attiecas arī uz lietošanu bērniem un lietošanu jebkurā citā indikācijā, izņemot kakla distoniju. Riski, kuru starpā var būt arī nāve, var būt lielāki par iespējamiem ieguvumiem.

### Serokonversija

Tāpat kā lietojot citas bioloģiskās/biotehnoloģiskās olbaltumvielas, atkārtota NeuroBloc ievadīšana dažiem pacientiem var būt saistīta ar antivielu veidošanos pret B tipa botulīna toksīnu. Imunogenitātes dati, kas iegūti trīs ilgstošos klīniskajos pētījumos, liecina par to, ka apmēram vienai trešdaļai pacientu izveidojas antivielas, kā noteikts no iedarbības laika atkarīgā peles neitralizācijas/peles aizsardzības pārbaudē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Serokonversijas seku izpēte parādīja to, ka antivielu klātbūtne nav tas pats, kas klīniskās atbildes reakcijas zudums, un tas neietekmē vispārējo drošuma profilu. Tomēr klīniskais antivielu klātbūtnes, kas noteikta ar peles neitralizācijas / peles aizsardzības pārbaudes palīdzību, nozīmīgums nav skaidrs.

NeuroBloc ir jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir koagulācijas traucējumi vai kuri tiek ārstēti ar antikoagulantiem.

### Toksīna iedarbības izplatība

Ir ziņots par neiromuskulāru iedarbību, saistītu ar toksīna izplatību ārpus ievadīšanas vietas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā izpaužas arī kā rīšanas traucējumi un elpošanas traucējumi.

### Iepriekš esoši neiromuskulāri traucējumi

Pacientiem, ārstētiem ar terapeitisku devu, var novērot pārmērīgu muskulatūras vājumu. Pacientiem ar neiromuskulāriem traucējumiem var būt klīniski nozīmīgas iedarbības, tai skaitā izteiktu rīšanas traucējumu un elpošanas traucējumu paaugstināts risks, lietojot parastās NeuroBloc devas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pēc ārstēšanas ar A/B tipa botulīna toksīnu ir bijuši spontāni ziņojumi par rīšanas traucējumiem, aspirācijas pneimoniju un/vai iespējami letālu elpošanas orgānu slimību.

Bērni (neapstiprināta lietošana) un pacienti, kuriem novēro neiromuskulāras slimības, t.sk. rīšanas traucējumus, pieder pie šo nevēlamo blakusparādību palielināta riska grupas. Pacientiem ar neiromuskulārām slimībām vai tiem, kam novēroti rīšanas traucējumi un aspirācija, botulīna toksīnus drīkst lietot tikai eksperimentālos apstākļos stingrā medicīnas darbinieku uzraudzībā.

Pēc ārstēšanas ar NeuroBloc visiem pacientiem un pacientu aprūpētājiem ieteicams noskaidrot medicīniskās palīdzības iespējas apgrūtinātas elpošanas, smakšanas, kā arī jaunu vai pastiprinātu rīšanas traucējumu gadījumā.

Rīšanas traucējumi ir tikuši novēroti tad, ja injekcija nav tikusi veikta kakla muskulatūrā.

### Botulīna toksīna preparātu savstarpējās aizvietojamības trūkums

Sākumdeva 10 000 (vai 5000) V attiecas tikai uz NeuroBloc (B tipa botulīna toksīnu). Šīs devas (vienības) ir specifiskas tikai NeuroBloc un nav saistāmas ar A tipa botulīna toksīna preparātiem. Ieteicamās devas (vienības) A tipa botulīna toksīnam ir ievērojami zemākas nekā NeuroBloc gadījumā, tāpēc A tipa botulīna toksīna ievadīšana tādās devās (vienībās), kādas ir ieteiktas NeuroBloc, var izsaukt sistēmisku toksicitāti un dzīvībai bīstamas klīniskas komplikācijas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav zināms, kāds ir dažādu botulīna neirotoksīna serotipu vienlaicīgas ievadīšanas efekts. Taču klīniskās izpētes laikā NeuroBloc tika ievadīts 16 nedēļas pēc A tipa botulīna toksīna injekcijas.

NeuroBloc un aminoglikozīdu vai neiromuskulāro pārvadi traucējošu vielu (piemēram, kurārei līdzīgu savienojumu) kopēja ievadīšana ir jāapsver ar piesardzību.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda ietekmi uz grūtniecību un embrionālo/augļa attīstību, nav pietiekami. Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. NeuroBloc grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar B tipa botulīna toksīnu.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai botulīna B tipa toksīns izdalās cilvēka pienā. Dzīvniekiem nav veikta botulīna B veida toksīna izdalīšanās noteikšana pienā. Lēmums turpināt/pārtraukt barošanu ar krūti vai turpināt/pārtraukt terapiju ar NeuroBloc jāpieņem, izvērtējot ieguvumu no barošanas ar krūti bērnam un ieguvumu no terapijas ar NeuroBloc sievietei (skatīt 5.3 apakšpunktu).

### Fertilitāte

Nav veikti fertilitātes pētījumi, un nav zināms, vai NeuroBloc var ietekmēt reproduktīvo spēju.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. NeuroBloc var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja rodas blakusparādības, piemēram, muskuļu vājums un redzes traucējumi (neskaidra redze, plakstiņu ptoze).

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošības profila apkopojums

Blakusparādības, par kurām visbiežāk tika ziņots saistībā ar NeuroBloc lietošanu, ir mutes sausums, rīšanas traucējumi, dispepsija un sāpes injekcijas vietā.

Ir ziņots par nevēlamām blakusparādībām saistībā ar toksīna izplatīšanos no ievadīšanas vietas: izteiktu muskulatūras vājumu, rīšanas traucējumiem, elpas trūkumu, aspirācijas pneimoniju ar dažos gadījumos letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Visu klīnisko pētījumu gaitā novērotās blakusparādības ir uzskaitītas zemāk, sagrupētas atbilstoši to biežumam, biežuma samazināšanās secībā un atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasēm: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ).

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Mutes sausums, galvassāpes	<i>Torticollis</i> (pasliktināšanās pret sākuma stāvokli), garšas izmaiņas
Acu bojājumi		Neskaidra redze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Disfonija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Disfāģija	Dispepsija
Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi		Miastēnija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes injekcijas vietā	Sāpes kaklā Gripai līdzīgi simptomi

Tāpat kā A tipa botulīna toksīna gadījumā, dažos attālos muskuļos var novērot elektrofizioloģisku trīci, kas nav saistīts ar klīnisku nespēku vai citām elektrofizioloģiskām novirzēm.

##### Pēcreģistrācijas pieredze

Ir ziņots par nevēlamām blakusparādībām saistībā ar toksīna izplatīšanos no ievadīšanas vietas (izteiktu muskulatūras vājumu, rīšanas traucējumiem, dispnoju, aspirācijas pneimoniju ar dažos gadījumos letālu iznākumu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas lietošanas laikā ir ziņots arī par šādām parādībām: akomodācijas traucējumiem, sausu aci, ptozi, vemšanu, aizcietējumu, gripai līdzīgiem simptomiem, astēniju, angioneirotisko tūsku, izsitumiem, nātreni un niezi.

Pieejamie ziņojumi liecina, ka šīs zāles ir lietotas pediatrikajā populācijā. Ziņotie gadījumi bērniem ir būtiski biežāk (40%) nekā pieaugušajiem un vecākiem cilvēkiem (12%); iespējamais iemesls ir sekas tam, ka bērns saņēmis nepiemēroti lielu devu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Ir ziņojumi par pārdozēšanas gadījumiem (daži ar sistēmiskas toksicitātes pazīmēm). Pārdozēšanas gadījumā ir jāuzsāk vispārēja medicīniskā rakstura uzturošie pasākumi. Pieaugušajiem devas līdz 15 000 V ir reti izsaukušas klīniski nozīmīgu sistēmisko toksicitāti. Ja ir aizdomas par klīnisku

botulismu, var būt nepieciešama hospitalizācija elpošanas funkcijas uzraudzībai (sākotnēja elpošanas mazspēja).

Pārdozēšanas gadījumā vai pēc injekcijas muskulī, kas normāli kompensē kakla distoniju, ir iespējams, ka distonija pasliktinās. Līdzīgi kā ar citiem botulīna toksīniem pēc zināma laika notiek spontāna izveseļošanās.

Lietošana pediatrijā (neapstiprināta): bērniem no pieaugušajiem ieteiktajām devām ir novērota klīniski nozīmīga sistēmiskā toksicitāte. Šādas iedarbības izplatīšanās iespējamība ir lielāka nekā pieaugušajiem, un biežāk tā ir arī smaga. Iespējams, to izraisa parasti šajā populācijā lietotās lielās devas.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: miorelaksants, perifēras iedarbības, ATĶ kods: M03AX 01.

#### Darbības mehānisms

NeuroBloc ir neiromuskulāra bloķējoša viela. NeuroBloc darbības mehānisms, bloķējot neiromuskulāro vadīšanu, ir trīspakāpju procesa:

1. Toksīna ekstracelulāra saistīšanās pie specifiskiem akceptoriem motorajos nervgaļos
2. Toksīna internalizācija un atbrīvošanās nervgaļu citosolā
3. Acetilholīna atbrīvošanas inhibēšana no nervgaļiem neiromuskulārās sinapses vietā.

Pēc tiešas injekcijas muskulī NeuroBloc izsauc lokalizētu paralīzi, kas laika gaitā pakāpeniski samazinās. Mehānisms, kas ar laiku samazina muskuļa paralīzi, nav zināms, bet tas var būt saistīts ar skartā proteīna intraneironālo apriti un/vai jauna nervgaļa veidošanos.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Ir veikti vairāki klīniskie pētījumi, lai novērtētu NeuroBloc efektivitāti un drošumu, ārstējot kakla distoniju. Pētījumi parādīja to, ka NeuroBloc iedarbojas gan uz iepriekš neārstētiem pacientiem, gan uz tiem, kuri iepriekš ir tikuši ārstēti ar A tipa botulīna toksīnu, ieskaitot tos pacientus, kuri tika uzskatīti par klīniski rezistentiem pret A tipa botulīna toksīnu.

Ar kakla distonijas pacientiem tika veikti divi III fāzes randomizēti, multicentru, dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi. Abos pētījumos tika iesaistīti pieauguši pacienti ( $\geq 18$  gadi), kuri iepriekš bija saņēmuši A tipa botulīna toksīnu. Pirmajā pētījumā tika iesaistīti pacienti, kuriem bija klīniska rezistence pret A tipa botulīna toksīnu (A-nereagējošie), apstiprināta ar *Frontalis* A tipa testu. Otrajā pētījumā tika iesaistīti pacienti, kas turpināja reaģēt uz A tipa toksīnu (A-reagējošie). Pirmajā pētījumā pret A tipu rezistentie pacienti (A-nereagējošie) tika randomizēti, lai saņemtu placebo vai 10 000 V NeuroBloc, bet otrajā pacienti, kuri reaģēja uz A tipa toksīnu (A-reagējošie), tika randomizēti, lai saņemtu placebo, 5000 vai 10 000 V toksīna. Zāles tika injicētas vienu reizi 2–4 sekojošos muskuļos: *m. splenius capitis*, *m. sternocleidomastoidus*, *m. levator scapulae*, *m. trapezius*, *m. semispinalis capitis* un *m. scalenae*. Kopējā deva tika sadalīta starp izvēlētajiem muskuļiem un katrā muskulī tika izdarītas 1–5 injekcijas. Pirmajā pētījumā bija iesaistītas 77 personas, bet otrajā – 109 personas. Pacientu stāvokļa novērtējums tika turpināts 16 nedēļas pēc injekcijas.

Abos pētījumos primārais mainīgais lielums efektivitātes novērtēšanai bija TWSTRS kopējais punktu skaits (iespējamo punktu skaits ir 0–87) ceturtajā nedēļā. Sekundārais mērķa parametrs bija vizuālās analogās skalas (VAS), ar kurām kvantitatīvi atspoguļoja pacienta kopējo izmaiņu novērtējumu un ārsta kopējo izmaiņu novērtējumu, abos gadījumos no sākuma stāvokļa līdz stāvoklim 4. nedēļā. Šajās skalās 50 punkti atbilst stāvoklim bez izmaiņām, 0 punktu ievērojamam tā pasliktinājumam, bet 100 punkti ievērojamam tā uzlabojumam. 1. tabulā ir apkopoti primārā un sekundārā mainīgā efektivitātes rādītāja salīdzinājumi. TWSTRS apakšskalas atspoguļo ievērojamu ietekmi uz kakla distonijas smagumu un ar to saistītajām sāpēm un darba nespēju.

1. tabula NeuroBloc izpētes III fāzes efektivitātes rezultāti					
Novērtējumi	1. PĒTĪJUMS (A-nereagējošie pacienti)		2. PĒTĪJUMS (A-reagējošie pacienti)		
	Placebo	10000 vien.	Placebo	5000 vien.	10000 vien.
	n = 38	n = 39	n = 36	n = 36	n = 37
<b>TWSTRS – kopā</b>					
Vidēji no sākotnējā	51,2	52,8	43,6	46,4	46,9
Vidējais 4. nedēļā	49,2	41,8	39,3	37,1	35,2
Izmaiņas pret sākotnējo	-2,0	-11,1	-4,3	-9,3	-11,7
P vērtība*		0,0001		0,0115	0,0004
<b>Pacienta kopējais</b>					
Vidējais 4. nedēļā	39,5	60,2	43,6	60,6	64,6
P vērtība*		0,0001		0,0010	0,0001
<b>Ārsta kopējais</b>					
Vidējais 4. nedēļā	47,9	60,6	52,0	65,3	64,2
P vērtība*		0,0001		0,0011	0,0038

\* Kovariācijas analīze, divpusējs (*two-tailed*) tests,  $\alpha = 0,05$

Tika veikts nākamais randomizētais, vairākcentru, dubultmaskētais pētījums, lai salīdzinātu NeuroBloc (10 000 V) efektivitāti ar A tipa botulīna toksīnu (150 V) pacientiem ar kakla distoniju, kas nekad agrāk nav saņēmuši preparātu ar botulīna toksīnu. Primārā efektivitāte tika izvērtēta, izmantojot TWSTRS vispārējo novērtējumu, bet sekundārā – izmantojot VAS izmaiņu novērtējumu; šīs izmaiņas pacients un pētnieks novērtēja 4., 8. un 12. nedēļā pēc ārstēšanas. Pētījums atbilda iepriekš noteiktajiem kritērijiem, kuri parāda to, ka NeuroBloc nav mazāk efektīvs par A tipa botulīna toksīnu gan TWSTRS vidējā kopējā punktu skaita ziņā 4. nedēļā pēc pirmā un otrā ārstēšanas kursa, gan iedarbības ilguma ziņā.

NeuroBloc ne mazākā efektivitātē, salīdzinot ar A tipa botulīna toksīnu, tika tālāk apstiprināta, veicot responderu analīzi, kas parādīja, ka līdzīgai procentuālai pacientu attiecībai tika novērots uzlabojums TWSTRS punktu skaitā 1. sesijas 4. nedēļā (86% NeuroBloc un 85% Botox), un līdzīgai procentuālai pacientu attiecībai – vismaz 20% samazinājums, salīdzinot ar sākotnējiem parametriem TWSTRS punktu skaitā 1. sesijas 4. nedēļā (51% NeuroBloc, 47% Botox).

Tālākie klīniskie pētījumi un atklātā turpmākā ārstēšana parādīja to, ka pacienti joprojām var būt reaģētspējīgi pret NeuroBloc ilgstošu laika periodu, dažiem no viņiem saņemot vairāk nekā 14 ārstēšanas kursus vairāk nekā 3,5 gadu laikā. Papildus funkcijas uzlabojumam, kuru parādīja TWSTRS kopējā punktu samazināšanās, ārstēšana ar NeuroBloc bija saistīta arī ar ievērojamu TWSTRS sāpju un VAS sāpju novērtējuma punktu samazināšanos katrā ārstēšanas kursa 4., 8. un 12. nedēļā, salīdzinot ar sākuma stāvokli. Šajos pētījumos vidējais lietošanas biežums bija ik pēc 12 nedēļām.

NeuroBloc imunogenitāte ir pētīta divos klīniskajos pētījumos un vienā atklātā paplašinātā pētījumā. Antiviēlu esamība šajos pētījumos tika pārbaudīta, izmantojot peles aizsardzības pārbaudi (saukta arī par peles neitralizācijas pārbaude (PNP)).

Imunogenitātes dati, kas iegūti trīs ilgstošos klīniskajos pētījumos, liecina par to, ka apmēram vienai trešdaļai pacientu izveidojas antivielas, kā noteikts no iedarbības laika atkarīgā peles neitralizācijas/ peles aizsardzības pārbaudē. Konkrēti, šie pētījumi parādīja to, ka apmēram 19-25% serokonversijas gadījumu 18 mēnešu laikā no terapijas uzsākšanas brīža pieauga līdz apmēram 33-44% gadījumu 45 ārstēšanas mēnešu laikā. Serokonversijas seku izpēte parādīja to,

ka antivielu klātbūtne nav tas pats, kas klīniskās atbildes reakcijas zudums, un tas neietekmē vispārējo drošuma profilu. Tomēr klīniskais antivielu klātbūtnes, kas noteikta ar peles neitralizācijas/ peles aizsardzības pārbaudes palīdzību, nozīmīgums nav skaidrs.

Serokonversijas apjoms un laika gaita bija līdzīga pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši A toksīnu, un tiem, kuri to nebija saņēmuši, kā arī pret A toksīnu rezistentiem pacientiem un pacientiem, kuriem novēroja atbildes reakciju pret A toksīnu.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Intramuskulāri injicētais NeuroBloc izsauc lokalizētu muskuļa vājumu ķīmiskās denervācijas rezultātā. Pēc NeuroBloc lokālas intramuskulāras injekcijas 12% blakusparādību gadījumā pēcreģistrācijas periodā bija novērojamas smagas blakusparādības (ieskaitot šādas blakusparādības: sausa mute, rīšanas traucējumi un neskaidra redze), kuras var būt saistītas ar B tipa botulīna toksīna sistēmiskajiem efektiem. Taču netika veikti farmakokinētiskie, absorbcijas, izkliedes, metabolisma un izvadīšanas pētījumi.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Farmakoloģiskajos pētījumos par vienas devas iedarbību uz *cynomolgus* pērtiņiem netika novēroti citi efekti kā vien sagaidāmā, no devas atkarīgā, injicēto muskuļu paralīze, līdztekus nelielai toksīna difūzijai pēc lielām tā devām, kas izsauca līdzīgus efektus tuvumā esošajos neinjicētajos muskuļos.

Vienreizējas devas toksikoloģiskie pētījumi tika veikti ar *cynomolgus* pērtiņiem. Tika konstatēts, ka sistēmiskais līmenis, pie kura nenovēroja jebkādu iedarbību (NOEL – *no observed effect level*), ir 960 V/kg. Letālā deva bija 2400 V/kg.

Sakarā ar preparāta raksturu, netika veikti pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu NeuroBloc kancerogēno iedarbību. Nav veikti standarta testi NeuroBloc mutagēno īpašību izpētei.

Attīstības pētījumos, kas tika veikti ar žurkām un trušiem, netika konstatētas augļa kropļības vai auglības izmaiņas. Attīstības pētījumos deva, pie kuras nenovēroja jebkādu blakusparādību (NOAEL – *no observed adverse effect dose level*) žurkām bija 1000 V/kg/dienā mātes funkcijām un 3000 V/kg/dienā ietekmei uz augli. Trušiem NOAEL līmenis bija 0,1 vienība/kg/dienā mātes funkcijām un 0,3 vienības/kg/dienā ietekmei uz augli. Auglības pētījumos NOAEL bija 300 V/kg/dienā vispārējai toksicitātei kā tēviņiem, tā mātītēm, un 1000 V/kg/dienā auglībai un reproduktīvajām funkcijām.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Dinātrija sukcināts  
Nātrija hlorīds  
Cilvēka seruma albumīns  
Sālsskābe (pH regulēšanai)  
Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi, tirdzniecībai paredzētajā iepakojumā.

Izlietot tūlīt pēc atšķaidīšanas (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu).

No mikrobioloģiskā viedokļa skatoties, izņemot gadījumus, kad atvēršanas/atšķaidīšanas metode novērš mikrobiālās piesārņošanas risku, zāles jāizlieto nekavējoties.



#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).  
Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Zāļu derīguma termiņa laikā to vienu reizi var izņemt no ledusskapja uz periodu, kas nav ilgāks par 3 mēnešiem, un glabāt līdz 25°C temperatūrā, neliekot to ledusskapī atkārtoti. Šā perioda beigās zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, un tās jāiznīcina.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

0,5 ml, 1 ml vai 2 ml šķīduma 3,5 ml I klases stikla flakonos ar silikonizēta butilgumijas aizbāžņiem, kas nosedzoši noslēgti ar gofrēta alumīnija vāciņiem.

Iepakojumā 1 flakons.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

NeuroBloc tiek piegādāts tikai vienreizējās lietošanas flakonos.

Zāles ir gatavas lietošanai, un tās nav jāatšķaida. Nesakratīt.

Lai kopējo devu varētu sadalīt vairākām injekcijām, NeuroBloc var atšķaidīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šāda atšķaidīšana ar nātrija hlorīdu jāveic šļircē, vispirms ievielkot šļircē vajadzīgo NeuroBloc daudzumu un pēc tam šļircē pievienojot nātrija hlorīdu. Neklīniskos pētījumos tika veikta līdz pat seškārtēja NeuroBloc šķīduma atšķaidīšana, kas neradīja nekādas iedarbības izmaiņas. Kad zāles ir atšķaidītas, tās nekavējoties jāizlieto, jo to sastāvā neietilpst konservanti.

Viss neizlietotais šķīdums, visi NeuroBloc flakoni, kam beidzies derīguma termiņš, un zāļu ievadīšanai izmantotie priekšmeti uzmanīgi jāiznīcina kā bioloģiski bīstami medicīniski atkritumi atbilstoši vietējām prasībām. Pirms lietošanas nepieciešams flakonus vizuāli pārbaudīt. Ja NeuroBloc šķīdums nav dzidrs un bezkrāsains/gaiši dzeltens vai arī ja flakons ir bojāts, zāles nedrīkst lietot, un tās nepieciešams iznīcināt kā bioloģiski bīstamus medicīniskus atkritumus atbilstoši vietējām prasībām.

Jebkādu izlietu preparāta daudzumu padariet nekaitīgu ar 10% sārma šķīdumu vai ar 2 ml 0,5% nātrija hipohlorīta (mājsaimniecības hloru saturošais balinātājs) šķīdumu 1 litrā ūdens. Lietojiet ūdensnecaurlaidīgus eimodus uz uzsūciet šķīdumu ar piemērotu absorbentu. Ievietojiet absorbēto toksīnu autoklavēšanas maisā, noslēdziet to un iznīciniet kā medicīniskos bioloģiski bīstamos atkritumus atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2001. gada 22. janvāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 29. novembris

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

## II PIELIKUMS

- A. **BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. **IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. **CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

un

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS 0,5 ml flakons**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NeuroBloc 5000 V/ml šķīdums injekcijām  
Botulinum Toxin Type B

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs mililitrs satur 5000 vienības B tipa botulīna toksīna.  
Viens 0,5 ml flakons satur 2500 vienības B tipa botulīna toksīna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Dinātrija sukcināts, nātrija hlorīds, cilvēka seruma albumīna šķīdums, sāļsskābe un ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām  
1 flakons

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)**

Nesakratīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai.  
Lietošanas tikai vienu reizi.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

NeuroBloc stiprums ir 5000 V/ml. Šīs vienības ir izteiktas kā B tipa vienības, kas nav aizstājamas ar vienībām, ko izmanto citu botulīna toksīna preparātu stipruma izteikšanai.

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz  
Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).  
Nesalsdēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Zāļu derīguma termiņa laikā tās vienu reizi var izņemt no ledusskapja uz periodu, kas nav ilgāks par 3 mēnešiem, un glabāt līdz 25°C temperatūrā, neliekot tās ledusskapī atkārtoti. Šā perioda beigās zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, un tās jāiznīcina.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Izlasiet instrukcijā par īpašiem piesardzības pasākumiem, rīkojoties ar zālēm, glabājot tās lietošanas laikā un iznīcinot neizlietotās zāles.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:  
Sloan Pharma S.à.r.l.  
33, Rue du Puits Romain  
8070 Bertrange  
Luksemburga

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/00/166/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE 0,5 ml flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

NeuroBloc 5000 V/ml šķīdums injekcijām  
i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2500 V

Zāles vairs nav reģistrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS 1,0 ml flakons**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NeuroBloc 5000 V/ml šķīdums injekcijām  
Botulinum Toxin Type B

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs mililitrs satur 5000 vienības B tipa botulīna toksīna.  
Viens 1,0 ml flakons satur 5000 vienības B tipa botulīna toksīna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Dinātrija sukcināts, nātrija hlorīds, cilvēka seruma albumīna šķīdums, sāļsskābe, ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām  
1 flakons

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Nesakratīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai.  
Lietojams tikai vienu reizi.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

NeuroBloc stiprums ir 5000 V/ml. Šīs vienības ir izteiktas kā B tipa vienības, kas nav aizstājamas ar vienībām, ko izmanto citu botulīna toksīna preparātu stipruma izteikšanai.

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz  
Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).  
Nesalsdēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Zāļu derīguma termiņa laikā tās vienu reizi var izņemt no ledusskapja uz periodu, kas nav ilgāks par 3 mēnešiem, un glabāt līdz 25°C temperatūrā, neliekot tās ledusskapī atkārtoti. Šā perioda beigās zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, un tās jāiznīcina.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Izlasiet instrukcijā par īpašiem piesardzības pasākumiem, rīkojoties ar zālēm, glabājot tās lietošanas laikā un iznīcinot neizlietotās zāles.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:  
Sloan Pharma S.à.r.l.  
33, Rue du Puits Romain  
8070 Bertrange  
Luksemburga

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/00/166/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE 1,0 ml flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

NeuroBloc 5000 V/ml šķīdums injekcijām  
i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5000 V

Zāles vairs nav reģistrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS 2,0 ml flakons**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NeuroBloc 5000 V/ml šķīdums injekcijām  
Botulinum Toxin Type B

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs mililitrs satur 5000 vienības B tipa botulīna toksīna.  
Viens 2,0 ml flakons satur 10 000 vienības B tipa botulīna toksīna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Dinātrija sukcināts, nātrija hlorīds, cilvēka seruma albumīna šķīdums, sāļsskābe, ūdens injekcijām.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām  
1 flakons

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Nesakratīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intramuskulārai lietošanai.  
Lietojams tikai vienu reizi.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

NeuroBloc stiprums ir 5000 V/ml. Šīs vienības ir izteiktas kā B tipa vienības, kas nav aizstājamas ar vienībām, ko izmanto citu botulīna toksīna preparātu stipruma izteikšanai.

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz  
Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).  
Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Zāļu derīguma termiņa laikā tās vienu reizi var izņemt no ledusskapja uz periodu, kas nav ilgāks par 3 mēnešiem, un glabāt līdz 25°C temperatūrā, neliekot tās ledusskapī atkārtoti. Šā perioda beigās zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, un tās jāiznīcina.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Izlasiet instrukcijā par īpašiem piesardzības pasākumiem, rīkojoties ar zālēm, glabājot tās lietošanas laikā un iznīcinot neizlietotās zāles.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:  
Sloan Pharma S.à.r.l.  
33, Rue du Puits Romain  
8070 Bertrange  
Luksemburga

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/00/166/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE 2,0 ml flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

NeuroBloc 5000 V/ml šķīdums injekcijām  
i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

10 000 V

Zāles vairs nav reģistrētas

Zāles vairs nav reģistrētas

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### NeuroBloc 5000 V/ml šķīdums injekcijām Botulinum Toxin Type B

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir NeuroBloc un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms NeuroBloc lietošanas
3. Kā lietot NeuroBloc
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt NeuroBloc
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir NeuroBloc un kādam nolūkam tās/to lieto

NeuroBloc injekcija iedarbojas, samazinot vai pārtraucot muskuļu kontrakcijas. Tas satur aktīvo sastāvdaļu B tipa botulīna toksīnu.

NeuroBloc lieto, lai ārstētu slimību, ko sauc par kakla distoniju (greizo kaklu). Šīs slimības gadījumā notiek kakla vai plecu muskuļu saraušanās, ko Jūs nespējat kontrolēt.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms NeuroBloc lietošanas

**Nelietojiet NeuroBloc šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret B tipa botulīna toksīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) NeuroBloc sastāvdaļu;
- ja Jūs slimojat ar kādu citu nervu vai muskuļu slimību, piemēram, amiotrofo laterālo sklerozi (*Lou Gehrig's* slimību), perifēro neiropātiju, *myasthenia gravis* vai Lamberta-Ītona (*Lambert-Eaton*) sindromu (muskuļu vājums vai nejutīgums, vai sāpes);
- ja Jums ir bijis elpas trūkums vai rīšanas grūtības.

Jums nedrīkst ievadīt NeuroBloc, ja uz Jums attiecas kaut kas no iepriekšminētā. Ja ir neskaidrības, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms NeuroBloc lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja slimojat ar asins recēšanas slimībām, piemēram, hemofiliju;
- ja Jums ir plaušu problēmas;
- ja Jums ir rīšanas grūtības. Tas ir tāpēc, ka rīšanas traucējumu dēļ Jūs varat plaušās ieelpot pārtiku vai šķidrumu, kas var izraisīt ļoti smagu pneimoniju.

Vispārēja piesardzība:

NeuroBloc ir apstiprināts tikai kakla distonijas ārstēšanai, to nedrīkst lietot citu slimību ārstēšanai.

NeuroBloc drošums, ja to lieto citu slimību ārstēšanai, nav zināms: dažas blakusparādības var izraisīt nāvi.

#### Bērni un pusaudži

NeuroBloc nedrīkst lietot bērni jaunāki par 18 gadiem.

### **Citas zāles un NeuroBloc**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tāpēc, ka NeuroBloc var ietekmēt dažu zāļu darbību un citas zāles var ietekmēt NeuroBloc darbību.

Īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:

- aminoglikozīdu antibiotikas infekcijas ārstēšanai;
- zāles, kas novērš trombu veidošanos, piemēram, varfarīnu.

Ja nav skaidrs, vai kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, jautājiet ārstam vai farmaceitam, pirms Jums tiek ievadīts NeuroBloc.

### **Pirms operācijas**

Ja Jums tiks veikta operācija, pastāstiet ārstam, ka Jums ir ievadīts NeuroBloc. Tas ir tāpēc, ka NeuroBloc var ietekmēt zāles, kuras Jums dos pirms vispārējās anestēzijas.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

- Parastos gadījumos Jums nedrīkst ievadīt NeuroBloc, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, kā NeuroBloc ietekmē grūtnieces un vai NeuroBloc nokļūst mātes pienā.
- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc NeuroBloc ievadīšanas Jums var rasties muskuļu vājums vai redzes traucējumi, piemēram, neskaidra redze vai plakstiņu noslīdēšana. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

**NeuroBloc satur** mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 10 000 NeuroBloc vienībām. Tas nozīmē, ka būtībā šis preparāts uzskatāms par „nātriju nesaturošu”.

## **3. Kā lietot NeuroBloc**

NeuroBloc Jums ievadīs ārsts ar zināšanām un pieredzi kakla distonijas ārstēšanā un botulīna toksīnu lietošanā.

### **Cik liela deva tiks ievadīta**

- Jūsu ārsts izlems, cik lielu NeuroBloc devu Jums ievadīs..
- Parasti deva ir 10 000 vienības, taču tā var būt lielāka vai mazāka.
- Ja NeuroBloc Jums ir injicēts agrāk, ārsts ņems vērā to, cik labi tas iedarbojās iepriekšējās reizēs.

### **Kā NeuroBloc tiek ievadīts**

- NeuroBloc tiks injicēts Jūsu kakla vai pleca muskuļos atkarībā no tā, kuri muskuļi rada problēmas.
- Jūsu ārsts var injicēt devu pa daļām dažādās muskuļu vietās.

### **Vairāku NeuroBloc injekciju ievadīšana**

- NeuroBloc iedarbība parasti ilgst apmēram no 12 līdz 16 nedēļām.
- Jūsu ārsts izlems, vai Jums būs nepieciešama jauna injekcija un kāda deva Jums tiks ievadīta.

Ja Jums šķiet, ka NeuroBloc iedarbība ir pārāk stipra vai pārāk vāja, pastāstiet to ārstam.

### **Ja Jums ievadīts vairāk NeuroBloc, nekā noteikts**

- Ja Jums ir ievadīts vairāk NeuroBloc, nekā vajadzīgs, daži muskuļi, kuros netika izdarīta injekcija, var likties vāji vai arī Jums var attīstīties simptomi ārpus muskuļiem, kuros tika veikta

injekcija, piemēram, apgrūtināta rīšana vai elpošana. Tas var notikt, ja ir ievadītas lielākas devas – līdz 15 000 vienībām.

- Ja Jums ir apgrūtināta elpošana vai esat uztraucies par simptomiem, kas attīstījušies ārpus muskuļiem, kuros veikta injekcija, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Ja viņš/viņa nav pieejams/pieejama, izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību. Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.**

Ja organismā ir ievadīts pārāk daudz aktīvās sastāvdaļas (botulīna toksīna), var rasties smags stāvoklis, ko sauc par „botulismu”, kas izraisa muskuļu paralīzi un elpošanas mazspēju. Ja ārstam ir aizdomas, ka varētu būt radies botulisms, Jūs nogādās slimnīcā un tiks novērota Jūsu elpošana (respiratorā funkcija). Pēc kāda laika parasti notiek atveseļošanās.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Tās var rasties vairākas dienas vai nedēļas pēc injekcijas veikšanas. Jums var sāpēt tā vieta, kurā tika izdarīta injekcija, bet tam būtu jāpāriet pēc dažām minūtēm.

Jums var rasties mutes sausums, un tas var apgrūtināt rīšanu. Retos gadījumos var būt smagi rīšanas traucējumi un ir iespējama smakšana. **Ja Jums pastiprinās apgrūtināta rīšana vai rodas smakšana vai elpošanas traucējumi, nekavējoties vērsieties pie ārsta. Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.**

Pēc ārstēšanas ar botulīna toksīniem (A un B tipa) ir ziņots par aspirācijas pneimoniju, ko izraisa ēdiena daļiņu vai atvemto masu iekļūšana plaušās, un par elpceļu slimību. Šīs blakusparādības dažreiz izraisa nāvi un, iespējams, ir saistītas ar botulīna toksīna izplatīšanos ķermeņa daļās ārpus vietas, kurā veikta injekcija.

##### Citas blakusparādības ir:

**Ļoti bieži** (var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- mutes sausums
- rīšanas grūtības
- galvassāpes

**Bieži** (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- neskaidra redze vai augšējā plakstiņa noslīdēšana
- gremošanas traucējumi vai vemšana
- aizcietējums
- sāpes kaklā
- nespēks, sāpes vai muskuļu stīvums visā ķermenī
- spēka vai enerģijas trūkums
- izmainīta ēdiena un dzērienu garša
- Jūsu balss izmaiņas
- gripai līdzīgi simptomi

Pēc NeuroBloc saņemšanas ziņots arī par alerģiskām ādas reakcijām, piemēram, izsitumiem ar bālumu vai bez tā, apsārtumu, plankumiem, stipru niezi, kā arī par tādām ādas izpausmēm kā pietūkums vai nātrene, kā arī par sausām acīm. Šo blakusparādību biežums nav zināms.

Ir arī iespējams, ka kakla distonija pēc injekcijas var paasināties.

##### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt NeuroBloc

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Der. līdz” un uz flakona pēc EXP.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.
- Zāļu derīguma termiņa laikā tās vienu reizi var izņemt no ledusskapja uz periodu, kas nav ilgāks par 3 mēnešiem, un glabāt līdz 25°C temperatūrā. Šī perioda beigās zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, un tās jāiznīcina.
- Uz ārējā iepakojuma jānorāda datums, kad zāles izņemtas no ledusskapja.
- Ja zāles ir atšķaidītas, ārsts tās nekavējoties izlietos.
- Pirms zāļu lietošanas ārsts pārbaudīs, vai šķīdums ir caurspīdīgs un bezkrāsains/gaiši dzeltens. Ja ir jebkādas redzamas bojāšanās pazīmes, zāles nedrīkst lietot, un tās jāiznīcina.
- Viss neizlietotais šķīdums jāiznīcina.
- Sakarā ar NeuroBloc specifiskajām īpašībām ārsts nodrošinās, ka visi izmantotie flakoni, adatas un šļirces kā medicīniski bīstami atkritumi tiks apstrādāti atbilstoši vietējām prasībām.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko NeuroBloc satur

Aktīvā viela ir B tipa botulīna toksīns. Viens mililitrs (ml) satur 5000 V.

Viens 0,5 ml flakons satur 2500 vienības B tipa botulīna toksīna.

Viens 1,0 ml flakons satur 5000 vienības B tipa botulīna toksīna.

Viens 2,0 ml flakons satur 10 000 vienības B tipa botulīna toksīna.

Citas sastāvdaļas ir dinātrija sukcināts, nātrija hlorīds, cilvēka seruma albumīna šķīdums, sāļsskābe (pH regulēšanai) un ūdens injekcijām.

### NeuroBloc ārējais izskats un iepakojums

NeuroBloc tiek piedāvāts kā šķīdums injekcijām flakonos, kuri satur 0,5 ml (2500 vienības), 1,0 ml (5000 vienības) vai 2,0 ml (10 000 vienības). Šķīdums ir caurspīdīgs no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenā krāsā.

Iepakojumā 1 flakons.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sloan Pharma S.à.r.l.

33, Rue du Puits Romain

8070 Bertrange

Luksemburga

### Ražotājs

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown

Craigavon

BT63 5UA

Lielbritānija

un

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

ae@sloanpharma.com

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}> <{GGGG. mēnesis}>**

#### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

---

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

## **NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU LIETOŠANAI UN IZNĪCINĀŠANU**

NeuroBloc tiek piegādāts tikai vienreiz lietojamos flakonos.

Zāles ir gatavas lietošanai un nav jāatšķaida. Nesakratīt.

Lai kopējo devu varētu sadalīt vairākām injekcijām, NeuroBloc var atšķaidīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu). Šāda atšķaidīšana ar nātrija hlorīdu jāveic šļircē, vispirms ievielkot šļircē vajadzīgo NeuroBloc daudzumu un pēc tam šļircē pievienojot nātrija hlorīdu. Neklīniskos pētījumos tika veikta līdz pat seškārtēja NeuroBloc šķīduma atšķaidīšana, kas neradīja nekādas iedarbības izmaiņas. Kad zāles ir atšķaidītas, tās nekavējoties jāizlieto, jo to sastāvā neietilpst konservanti.

Viss neizlietotais šķīdums, visi NeuroBloc flakoni, kam beidzies derīguma termiņš, un zāļu ievadīšanai izmantotie priekšmeti uzmanīgi jāiznīcina kā bioloģiski bīstami medicīniski atkritumi atbilstoši vietējām prasībām. Pirms lietošanas flakoni ir vizuāli jāpārbauda. Ja NeuroBloc šķīdums nav dzidrs un bezkrāsains/gaiši dzeltens vai arī ja flakons ir bojāts, zāles nedrīkst lietot un tās jāiznīcina kā bioloģiski bīstami medicīniski atkritumi atbilstoši vietējām prasībām.

Jebkādu izlietu preparāta daudzumu padariet nekaitīgu ar 10% sārna šķīdumu vai ar 2 ml 0,5% nātrija hipohlorīta (mājsaimniecības hloru saturošais balinātājs) šķīdumu 1 litrā ūdens. Lietojiet ūdensnecaurlaidīgus cimdus un uzsūciet šķīdumu ar piemērotu absorbentu. Ievietojiet absorbēto toksīnu autoklavēšanas maisā, noslēdziet to un iznīciniet kā medicīnisku bioloģiski bīstamu atkritumu atbilstoši vietējām prasībām.

Nelietot pēc derīguma termiņa, kas iespiests uz flakona.