

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeuroBloc 5000 j./ml, roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 5000 j. toksyny botulinowej typu B.

Każde 0,5 ml zawiera 2500 j. toksyny botulinowej typu B.

Każdy 1,0 ml zawiera 5000 j. toksyny botulinowej typu B.

Każde 2,0 ml zawierają 10.000 j. toksyny botulinowej typu B.

Wytwarzany w komórkach *Clostridium botulinum*, serotyp B (Bean Strain).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Klarowny roztwór, bezbarwny do jasnożółtego

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy NeuroBloc jest przeznaczony do leczenia dystonii szyjnej (kręcza karku) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

NeuroBloc powinien być podawany wyłącznie przez lekarza zaznajomionego z leczeniem dystonii szyjnej z zastosowaniem toksyn botulinowych i mającego doświadczenie w jej stosowaniu.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do stosowania w warunkach szpitalnych.

Dawkowanie

Dawkę początkową wynoszącą 10 000 j. należy podzielić podając ją do dwóch do czterech mięśni objętych w najsilniejszym stopniu stanem chorobowym. Z danych pochodzących z badań klinicznych wynika, że skuteczność zależy od dawki, jednak badania te w związku z tym, że nie prowadzono porównań, nie wykazują znaczącej różnicy pomiędzy zastosowaniem dawki 5000 j. i 10 000 j. Dlatego też można rozważyć również zastosowanie dawki 5000 j. jako dawki początkowej, chociaż dawka 10 000 j. może zwiększyć prawdopodobieństwo uzyskania klinicznej poprawy.

Wstrzykiwania należy powtarzać w razie potrzeby w celu utrzymania prawidłowej funkcji mięśni oraz minimalizacji bólu. Podczas długotrwałych badań klinicznych, średnia częstość podawania dawki wynosiła około 12 tygodni, jednakże może się ona różnić u poszczególnych pacjentów. U niektórych pacjentów, przez 16 tygodni lub dłużej, obserwowano znaczną poprawę w stosunku do stanu początkowego. W związku z tym, częstość dawkowania powinna być dopasowana w zależności od oceny klinicznej/reakcji danego pacjenta.

U pacjentów ze zmniejszoną masą mięśniową dawkę należy dostosować indywidualnie do potrzeb danego pacjenta.

Moc tego produktu leczniczego wyrażona jest w postaci NeuroBloc 5000 j./ml. Jednostki te nie są równoważne z jednostkami stosowanymi do wyrażenia mocy w innych produktach toksyny botulinowej (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku tj. ≥ 65 lat, nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i wątroby

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. Niemniej, charakterystyka farmakologiczna leku nie wskazuje na potrzebę modyfikacji dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego NeuroBloc u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt NeuroBloc należy podawać wyłącznie w postaci wstrzyknięcia domięśniowego. Należy zachować szczególną ostrożność, żeby nie wstrzyknąć go do naczynia krwionośnego.

Dawkę początkową wynoszącą 10 000 j. należy podzielić, podając ją do dwóch do czterech mięśni objętych w najsilniejszym stopniu stanem chorobowym.

W celu podziału całkowitej dawki na kilka wstrzyknięć, produkt NeuroBloc można rozcieńczyć roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%). Roztwór należy użyć natychmiast. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nie wolno podawać produktu NeuroBloc osobom ze stwierdzonymi chorobami nerwowo-mięśniowymi (np. stwardnienie zanikowe boczne albo neuropatia obwodowa) lub stwierdzonymi zaburzeniami połączeń nerwowo-mięśniowych (np. *myasthenia gravis* albo zespół Lamberta-Eatona).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się podawanie produktu NeuroBloc wyłącznie domięśniowo.

Bezpieczeństwo stosowania produktu NeuroBloc poza zatwierdzonymi wskazaniami nie zostało ustalone. Ostrzeżenie to obejmuje również stosowanie produktu u dzieci oraz w jakichkolwiek innych wskazaniach poza dystonią szyjną. Zagrożenia, mogące obejmować również przypadki śmiertelne, mogą przewyższać potencjalne korzyści.

Serokonwersja

Podobnie jak w przypadku innych białek uzyskanych w procesach biologicznych / biotechnologicznych dla celów leczniczych, u niektórych pacjentów, wielokrotne podanie leku NeuroBloc może wywoływać powstawanie przeciwciał przeciwko toksynie botulinowej typu B. Pochodzące z trzech długofalowych badań klinicznych dane dotyczące immunogenności wskazują, że w przybliżeniu u jednej trzeciej pacjentów pojawiają się przeciwciała. Fakt ten został stwierdzony na podstawie doświadczeń z wykorzystaniem zjawiska neutralizacji oraz badań opierających się na ochronnym działaniu u myszy, zależnym od czasu ekspozycji (patrz punkt 5.1).

Badania nad skutkami serokonwersji wykazały, że obecność przeciwciał nie była jednoznaczna z zaniknięciem odpowiedzi klinicznej i nie miała wpływu na całościowy profil bezpieczeństwa. Jednakże nie jest znane znaczenie kliniczne przeciwciał stwierdzonych w badaniach wykorzystujących zjawisko neutralizacji oraz w badaniach opierających się na ochronnym działaniu u myszy, zależnym od czasu ekspozycji.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub przyjmujących leki przeciwzakrzepowe.

Działanie związane z rozchodzeniem się toksyny

Zgłaszano działania nerwowo-mięśniowe związane z rozchodzeniem się toksyny w miejscach oddalonych od miejsca podania (patrz punkt 4.8). Działania te obejmują dysfagię oraz trudności w oddychaniu.

Pierwotne zaburzenia nerwowo-mięśniowe

U pacjentów otrzymujących dawki terapeutyczne może wystąpić nasilone osłabienie mięśni.

U pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, po podaniu zazwyczaj stosowanych dawek produktu NeuroBloc, zwiększa się ryzyko znaczących klinicznie objawów, w tym ostrej dysfagii i zaburzeń oddechowych (patrz punkt 4.3).

Istnieją spontaniczne zgłoszenia dysfagii, zachłystowego zapalenia płuc i (lub) potencjalnie śmiertelnych schorzeń układu oddechowego po leczeniu toksyną botulinową A/B.

U dzieci (stosowanie nie zatwierdzone) oraz u pacjentów z pierwotnymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, w tym zaburzeniami przełykania, zwiększa się ryzyko tych działań niepożądanych. U pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub dysfagią i aspiracją w wywiadzie, toksyny botulinowe należy stosować wyłącznie w warunkach doświadczalnych pod ścisłym nadzorem lekarza.

Po leczeniu produktem NeuroBloc wszystkim pacjentom i opiekunom należy poradzić, aby szukali pomocy lekarskiej w razie trudności z oddychaniem, zadławienia się bądź nowej lub pogarszającej się dysfagii.

Odnotowywano dysfagię po wstrzyknięciu produktu w miejscach innych niż mięśnie szyi.

Brak równoważności z innymi produktami toksyny botulinowej

Dawka początkowa 10 000 j. (lub 5000 j.) dotyczy wyłącznie produktu NeuroBloc (toksyna botulinowa typu B). Jednostki dawki odnoszą się wyłącznie do produktu NeuroBloc i nie są równoważne z jednostkami stosowanymi w produktach toksyny botulinowej typu A. Dawki zalecane dla toksyny botulinowej typu A są znacznie mniejsze niż dawki zalecane dla produktu NeuroBloc, a podanie toksyny botulinowej typu A w dawce zalecanej dla produktu NeuroBloc może spowodować toksyczność układową i zagrażające życiu następstwa kliniczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ podania różnych serotypów neurotoksyny botulinowej nie jest obecnie znany. Niemniej jednak podczas badań klinicznych produkt NeuroBloc podano pacjentom 16 tygodni po wstrzyknięciu toksyny botulinowej typu A.

Należy zachować ostrożność, rozważając równoczesne podanie leku NeuroBloc z aminoglikozydami lub środkami zakłócającymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (np. związkami podobnymi do kurary).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające w odniesieniu do wpływu na przebieg ciąży i rozwój zarodka/płodu. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu NeuroBloc nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania toksyny botulinowej typu B (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy toksyna botulinowa typu B przenika do mleka ludzkiego. Wydzielanie toksyny botulinowej typu B w mleku nie było przedmiotem badań na zwierzętach. Należy podjąć decyzję, czy

kontynuować/przerwać karmienie piersią czy kontynuować/przerwać podawanie produktu NeuroBloc biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem NeuroBloc dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność i nie jest wiadomo czy produkt NeuroBloc ma szkodliwy wpływ na reprodukcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt NeuroBloc może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia działań niepożądanych takich jak osłabienie mięśni oraz zaburzeń oka (niewyraźne widzenie, opadanie powiek).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi, w związku z leczeniem produktem NeuroBloc, działaniami niepożądanymi były suchość w ustach, dysfagia, niestrawność i ból w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszano działania niepożądane związane z rozprzestrzenianiem się toksyny do części ciała oddalonych od miejsca podania - nasilone osłabienie mięśni, dysfagię, duszności, zachłystowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym w niektórych przypadkach (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Reakcje niepożądane zaobserwowane podczas wszystkich badań klinicznych podano poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i w malejącej częstości zdefiniowanej następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	suchość w ustach, ból głowy	kręć karku (pogorszenie w stosunku do stanu wyjściowego), zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	dysfagia	niestrawność
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		miastenia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w miejscu wstrzyknięcia	ból szyi objawy grypopodobne

Podobnie jak w przypadku toksyny botulinowej typu A, w niektórych odległych mięśniach może być odczuwane elektrofizjologiczne drżenie, które nie jest związane z osłabieniem klinicznym lub innymi zaburzeniami elektrofizjologicznymi.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

Zgłaszano działania niepożądane związane z rozprzestrzenianiem się toksyny do części ciała oddalonych od miejsca podania (nasilone osłabienie mięśni, dysfagię, duszności, zachłystowe zapalenie płuc z zejściem śmiertelnym w niektórych przypadkach) (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano także następujące działania: zaburzenia akomodacji, suchość oczu, opadanie powiek, wymioty, zaparcia, objawy grypopodobne, astenię, obrzęk naczyńnioruchowy, wysypkę, pokrzywkę i świąd.

Dostępne zgłoszenia wskazują na stosowanie produktu u dzieci i młodzieży. Przypadki wystąpienia działań niepożądanych o ciężkim przebiegu są bardziej prawdopodobne u dzieci (40%) w porównaniu z dorosłymi i osobami w podeszłym wieku (12%), prawdopodobnie w wyniku zastosowania nieprawidłowo wysokiej dawki u dzieci (patrz punkt 4.9).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadki przedawkowania (niektóre z objawami toksyczności układowej). W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające. Dawki do 15 000 j. rzadko powodowały toksyczność układową o znaczeniu klinicznym u dorosłych. Jeśli objawy kliniczne sugerują wystąpienie botulizmu, może być wymagana hospitalizacja pacjenta w celu monitorowania funkcji oddychania (początku niewydolności oddechowej).

W przypadku przedawkowania lub wstrzyknięcia leku do mięśnia normalnie kompensującego dystonię szyjną nie można wykluczyć, że dystonia ulegnie pogorszeniu. Podobnie jak w przypadku stosowania innych toksyn botulinowych spontaniczna poprawa nastąpi po pewnym czasie.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (nie zatwierdzone): u dzieci wystąpił klinicznie znaczący wzrost toksyczności układowej po zastosowaniu leczenia zatwierdzonego dla dorosłych. Ryzyko rozproszenia działania jest większe niż u dorosłych oraz częściej przyjmuje ciężką postać. Może to być spowodowane dużymi dawkami stosowanymi zwykle w tej grupie pacjentów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie, działające obwodowo, kod ATC: M03AX 01.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy NeuroBloc blokuje przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Mechanizm działania leku NeuroBloc podczas blokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przebiega trójstopniowo:

1. zewnątrzkomórkowe wiązanie toksyny z receptorami na zakończeniach neuronu ruchowego,
2. internalizacja i uwolnienie toksyny do cytozolu zakończeń nerwowych,
3. hamowanie uwalniania acetylocholinozylu z zakończeń nerwowych w połączeniach nerwowo-mięśniowych.

Po wstrzyknięciu bezpośrednio do mięśnia NeuroBloc powoduje miejscowy paraliż, który stopniowo ustępuje wraz z upływem czasu. Mechanizm, za pomocą którego paraliż mięśnia ustępuje wraz z upływem czasu, pozostaje nieznany, lecz może się wiązać z przemianami białkowymi wewnątrz nerwów i(lub) tworzeniem zakończeń nerwowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono serię badań klinicznych mających na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku NeuroBloc. Przeprowadzone badania wykazały aktywność leku NeuroBloc zarówno u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej toksyn botulinowych jak i u pacjentów, u których

wcześniej stosowano toksynę botulinową typu A, w tym pacjenci, u których stwierdzono odporność na toksynę botulinową typu A.

Przeprowadzono dwa wielośrodkowe, randomizowane badania III fazy metodą podwójnej ślepej próby z placebo z udziałem pacjentów z dystonią szyjną. Do obu badań włączono pacjentów dorosłych (≥ 18 lat), którzy otrzymywali już wcześniej toksynę botulinową typu A. Do pierwszego badania zakwalifikowano pacjentów z opornością kliniczną na toksynę typu A (bez reakcji na toksynę typu A) potwierdzoną testem Frontalis typu A. Do drugiego badania włączono pacjentów, u których nadal występowała odpowiedź na toksynę typu A (reagujących na toksynę typu A). Podczas pierwszego badania pacjenci z opornością na toksynę typu A (bez reakcji na toksynę typu A) zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo lub 10 000 j. NeuroBloc, natomiast podczas drugiego badania pacjenci z odpowiedzią na toksynę typu A (reagujących na toksynę typu A) zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, 5000 j. lub 10 000 j. toksyny. Produkt leczniczy wstrzykiwano jednorazowo w 2 do 4 z następujących mięśni: mięsień płatowy głowy, mostkowo-sutkowo-obojęczykowy, dźwigacz łopatki, mięsień czworoboczny, półkolcowy głowy i mięsień pochyły. Łączna dawka została podzielona pomiędzy wybrane mięśnie i do każdego z mięśni podano od 1 do 5 wstrzyknięć. Do pierwszego badania zakwalifikowano 77 pacjentów, natomiast do drugiego 109 pacjentów. Ocenę pacjentów prowadzono przez 16 tygodni po wykonaniu wstrzyknięć.

Podstawową zmienną wyniku skuteczności dla obu badań był całkowity wynik TWSTRS – ang. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (zakres możliwych ocen od 0-87) w 4. tygodniu. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały skale wizualno-analogowe (ang. Visual Analogue Scales - VAS) dla pomiaru zmian w łącznej ocenie pacjentów oraz zmian w łącznej ocenie lekarzy - obydwie od poziomu wyjściowego do 4. tygodnia. Wynik 50 na skalach oznaczał brak zmiany, 0 - znaczne pogorszenie, a 100 - znaczną poprawę. W Tabeli 1 zestawiono wyniki porównań podstawowych i dodatkowych zmiennych skuteczności. Analiza podskal TWSTRS ujawniła znaczący wpływ na nasilenie dystonii szyjnej oraz towarzyszący jej ból i utratę czynności.

Tabela 1 Wyniki skuteczności badań III fazy produktu NeuroBloc					
Oceny	BADANIE 1 (Pacjenci oporni na toksynę typu A)		BADANIE 2 (Pacjenci z odpowiedzią na toksynę typu A)		
	Placebo	10 000 j.	Placebo	5000 j.	10 000 j.
	n = 38	n = 39	n = 36	n = 36	n = 37
Łącznie -TWSTRS					
średnia wartość wyjściowa	51,2	52,8	43,6	46,4	46,9
średnia wartość w 4. tygodniu	49,2	41,8	39,3	37,1	35,2
zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	-2,0	-11,1	-4,3	-9,3	-11,7
Wartość P*		0,0001		0,0115	0,0004
Łączna ocena pacjentów					
średnia wartość w 4. tygodniu	39,5	60,2	43,6	60,6	64,6
Wartość P*		0,0001		0,0010	0,0001
Łączna ocena lekarzy					
średnia wartość w 4. tygodniu	47,9	60,6	52,0	65,3	64,2
Wartość P*		0,0001		0,0011	0,0038

* Analiza kowariancji, test dwustronny, $\alpha = 0,05$

Kolejne, randomizowane, wielośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badanie zostało przeprowadzone w celu porównania skuteczności produktu NeuroBloc (10 000 j.) z toksyną botulinową typu A (150 j.) u pacjentów z dystonią szyjną, którzy nie otrzymywali wcześniej żadnego produktu zawierającego toksynę botulinową. Pierwotna analiza skuteczności została przeprowadzona z

wykorzystaniem całkowitego wyniku TWSTRS, natomiast w analizie wtórnej włączono ocenę zmiany VAS, oszacowaną przez pacjenta i badacza 4, 8 i 12 tygodni po leczeniu. W badaniu wykazano, że zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami dotyczącymi równoważności produktu NeuroBloc z toksyną botulinową typu A, zarówno pod kątem średniego całkowitego wyniku TWSTRS w 4 tygodniu po pierwszym i drugim podaniu leku, jak również pod kątem trwałości efektu.

Brak mniejszej skuteczności produktu NeuroBloc w porównaniu z toksyną botulinową typu A jest dodatkowo potwierdzony poprzez analizę pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w której stwierdzono podobny odsetek pacjentów wykazujących poprawę w zakresie wyniku na skali TWSTRS w tygodniu 4 sesji 1 (86% dla NeuroBloc i 85% dla Botox), i podobny odsetek pacjentów doświadczył co najmniej 20% zmniejszenie wyniku TWSTRS w tygodniu 4 sesji 1 w stosunku do wartości wyjściowych (51% dla NeuroBloc, 47% dla Botox).

Dalsze badania kliniczne oraz otwarta kontynuacja badań wykazały, że pacjenci w dalszym ciągu reagują na produkt NeuroBloc po dłuższym okresie czasu, w tym niektórzy pacjenci uczestniczący w ponad 14 sesjach leczniczych w czasie dłuższym niż 3,5 roku. Dodatkowo, poza poprawieniem czynności wykazany przez obniżenie całkowitego wyniku TWSTRS, leczenie produktem NeuroBloc skutkowało istotnym obniżeniem wyniku bólu w skali TWSTRS oraz wyników oceny bólu w skali VAS, przy każdej sesji leczenia w 4, 8 i 12 tygodniu, w stosunku do wartości początkowej. W tych badaniach, dawka leku była podawana średnio co 12 tygodni.

Immunogenność produktu NeuroBloc została oszacowana w dwóch badaniach klinicznych oraz otwartym badaniu przedłużonym. Obecność przeciwciał została ustalona w tych badaniach z wykorzystaniem testu oceniającego działanie ochronne u myszy (ang. MNA - Mouse Neutralization Assay).

Pochodzące z trzech długofalowych badań klinicznych dane dotyczące immunogenności wskazują, że w przybliżeniu u jednej trzeciej pacjentów pojawiają się przeciwciała. Fakt ten został stwierdzony na podstawie doświadczeń z wykorzystaniem zjawiska neutralizacji oraz badań opierających się na ochronnym działaniu u myszy, zależnym od czasu ekspozycji. Badania te wykazały w szczególności, że w przybliżeniu u 19-25% pacjentów serokonwersja nastąpiła w ciągu 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wartość ta wzrasta do około 33-44% w ciągu 45 miesięcy leczenia. Badania nad skutkami serokonwersji wykazały, że obecność przeciwciał nie była jednoznaczna z zaniknięciem odpowiedzi klinicznej i nie miała wpływu na całokształt profilu bezpieczeństwa. Jednakże nie jest znane znaczenie kliniczne przeciwciał stwierdzonych w badaniach wykorzystujących zjawisko neutralizacji oraz w badaniach opierających się na ochronnym działaniu u myszy.

Zasięg i przebieg serokonwersji były podobne u pacjentów, u których wcześniej stosowano toksynę botulinową typu A oraz tych, którzy nie mieli wcześniej kontaktu z toksyną. Zasięg i przebieg serokonwersji były również podobne u pacjentów odpornych na toksynę A oraz u tych, u których występowała odpowiedź na toksynę A.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

NeuroBloc wstrzyknięty domięśniowo powoduje miejscowe osłabienie mięśnia poprzez chemiczne odnerwienie. Po miejscowym podaniu domięśniowo produktu NeuroBloc, w 12% przypadków reakcji niepożądanych odnotowanych po wprowadzeniu leku na rynek zaobserwowano poważne działania niepożądane, które mogły być spowodowane działaniami układowymi toksyny botulinowej typu B (w tym następujące zdarzenia niepożądane: suchość w ustach, dysfagia i zamazane widzenie). Niemniej jednak dotąd nie przeprowadzono żadnych badań farmakokinetyki, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania (ADME).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne obejmujące pojedynczą dawkę u makaka (ang. cynomolgus monkey) nie wykazały innych działań niż przewidywany, uzależniony od wielkości dawki, paraliż nastrzykniętych mięśni wraz z pewnym rozproszeniem się toksyny po podawaniu dużych dawek, powodującym podobny skutek w sąsiednich mięśniach, do których nie wstrzyknięto leku.

Przeprowadzono badania toksykologiczne po podaniu pojedynczej dawki domięśniowo u makaków. Wykazano, że dawka w przypadku której nie obserwuje się ogólnoustrojowego działania (ang. No Observed Effect Level - NOEL) wynosi około 960 j./kg, natomiast dawka śmiertelna wynosi 2400 j./kg.

W związku z właściwościami produktu nie prowadzono żadnych badań na zwierzętach w celu ustalenia działania rakotwórczego produktu NeuroBloc. Nie przeprowadzono standardowych badań oceny mutagenności produktu NeuroBloc.

Badania rozwoju zarodka przeprowadzone na szczurach i królikach nie wykazują wad rozwojowych płodu lub upośledzenia płodności. Podczas badań rozwoju zarodka dawka po której nie obserwuje się działania niepożądanego (ang. NOAEL) u szczurów wynosiła 1000 j./kg/dobę w zakresie wpływu na matkę i 3000 j./kg/dobę w zakresie wpływu na płód. U królików NOAEL wynosiła 0,1 j./kg/dobę w zakresie wpływu na matkę i 0,3 j./kg/dobę w zakresie wpływu na płód. W badaniach płodności dawka NOAEL wynosiła 300 j./kg/dobę w zakresie ogólnej toksyczności zarówno u samców, jak i u samic, oraz 1000 j./kg/dobę w zakresie płodności i reprodukcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu bursztynian
Sodu chlorek
Albumina ludzka
Kwas solny (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Produkt oryginalnie zamknięty: 5 lata.

Po rozcieńczeniu, produkt należy użyć natychmiast (patrz punkt 4.2 i punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda otwierania/rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy użyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C- 8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności, produkt może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze nie wyższej niż 25°C, przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 3 miesiące, bez

konieczności ponownego schładzania produktu w tym okresie. Po tym okresie, produktu nie należy ponownie umieszczać w lodówce i należy go usunąć.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml, 1 ml lub 2 ml roztworu w 3,5 ml fiolce ze szkła typu I, zamkniętej silikonowanym korkiem z kauczuku butylowego i aluminiowymi kapslami.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Lek NeuroBloc jest dostarczany w fiolkach wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produkt leczniczy jest gotowy do użytku i jego rekonstrukcja nie jest potrzebna. Nie wstrząsać.

W celu podziału całkowitej dawki na kilka wstrzyknięć, produkt NeuroBloc można rozcieńczyć roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) (patrz punkt 4.2). Rozcieńczenia z wykorzystaniem sodu chlorku należy przeprowadzać w strzykawce poprzez pobranie pożądanej ilości produktu NeuroBloc w pierwszej kolejności, a następnie dodanie chlorku sodu do strzykawki. W badaniach nieklinicznych, produkt NeuroBloc rozcieńczono maksymalnie 6-krotnie bez zmiany mocy produktu. Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy należy użyć natychmiast, ponieważ formuła zawiera substancje konserwujące.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu, wszystkie fiolki przeterminowanego produktu NeuroBloc oraz narzędzia użyte do podania produktu leczniczego należy dokładnie usunąć jak medyczne odpady niebezpieczne biologicznie zgodnie z lokalnymi przepisami. Przed użyciem należy przeprowadzić kontrolę wzrokową fiolek. Jeśli roztwór leku NeuroBloc nie jest klarowny i bezbarwny/jasnożółty lub jeśli fiolka wydaje się być uszkodzona, produktu nie należy stosować, ale należy go usunąć jak medyczne odpady niebezpieczne biologicznie w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Rozlany produkt odkażać 10% roztworem sody kaustycznej lub roztworem podchlorynu sodu (wybielacz chlorowy używany w gospodarstwach domowych – 2 ml (0,5%): 1 litr wody). Należy stosować wodoodporne rękawice i zebrać płyn za pomocą odpowiedniej bibuły. Materiał z wchłoniętą toksyną umieścić w worku sterylizacyjnym, zamknąć i postępować jak z medycznymi odpadami zakaźnymi zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/166/001 – 2500 j.
EU/1/00/166/001 – 5000 j.
EU/1/00/166/001 – 10 000 j.

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 stycznia 2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 listopada 2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

i

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON ZEWNĘTRZNY, fiolka 0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeuroBloc 5000 j./ml roztwór do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu B

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 5000 j. toksyny botulinowej typu B.
Jedna fiolka 0,5 ml zawiera 2500 j. toksyny botulinowej typu B.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu bursztynian, sodu chlorek, roztwór albuminy ludzkiej, kwas solny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Moc produktu NeuroBloc wynosi 5000 j./ml. Wyrażone jednostki są jednostkami typu B, które nie są równoważne z jednostkami stosowanymi do wyrażenia mocy w innych produktach toksyny botulinowej.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po rozcieńczeniu, użyć natychmiast

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności, produkt może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze nie wyższej niż 25°C, przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 3 miesiące, bez konieczności ponownego schładzania produktu w tym okresie. Po tym okresie, produktu nie należy ponownie umieszczać w lodówce i należy go usunąć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW JEŚLI WŁAŚCIWE

Specjalne środki ostrożności dotyczące przygotowania, przechowywania w trakcie stosowania i usuwania podano w ulotce załączonej do produktu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny:

Sloan Pharma S.à.r.l.

33, Rue du Puits Romain

8070 Bertrange

Luksemburg

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/166/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁCE, fiolka 0,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NeuroBloc 5000 j./ml roztwór do wstrzykiwań
i.m.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2500 j.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON ZEWNĘTRZNY, fiolka 1,0 ml****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NeuroBloc 5000 j./ml roztwór do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu B

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 5000 j. toksyny botulinowej typu B.
Jedna fiolka 1 ml zawiera 5000 j. toksyny botulinowej typu B.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu bursztynian, sodu chlorek, roztwór albuminy ludzkiej, kwas solny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Moc produktu NeuroBloc wynosi 5000 j./ml. Wyrażone jednostki są jednostkami typu B, które nie są równoważne z jednostkami stosowanymi do wyrażenia mocy w innych produktach toksyny botulinowej.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po rozcieńczeniu, użyć natychmiast.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności, produkt może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze nie wyższej niż 25°C, przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 3 miesiące, bez konieczności ponownego schładzania produktu w tym okresie. Po tym okresie, produktu nie należy ponownie umieszczać w lodówce i należy go usunąć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW JEŚLI WŁAŚCIWE

Specjalne środki ostrożności dotyczące przygotowania, przechowywania w trakcie stosowania i usuwania podano w ulotce załączonej do produktu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/166/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁCE, fiolka 1,0 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NeuroBloc 5000 j./ml roztwór do wstrzykiwań
i.m.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5000 j.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON ZEWNĘTRZNY, fiolka 2,0 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeuroBloc 5000 j./ml roztwór do wstrzykiwań
Toksyna botulinowa typu B

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 5000 j. toksyny botulinowej typu B.
Jedna fiolka 2 ml zawiera 10.000 j. toksyny botulinowej typu B.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu bursztynian, sodu chlorek, roztwór albuminy ludzkiej, kwas solny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie domięśniowe.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Moc produktu NeuroBloc wynosi 5000 j./ml. Wyrażone jednostki są jednostkami typu B, które nie są równoważne z jednostkami stosowanymi do wyrażenia mocy w innych produktach toksyny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po rozcieńczeniu, użyć natychmiast.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności, produkt może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze nie wyższej niż 25°C, przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 3 miesiące, bez konieczności ponownego schładzania produktu w tym okresie. Po tym okresie, produktu nie należy ponownie umieszczać w lodówce i należy go usunąć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW JEŚLI WŁAŚCIWE

Specjalne środki ostrożności dotyczące przygotowania, przechowywania w trakcie stosowania i usuwania podano w ulotce załączonej do produktu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/166/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁCE, fiolka 2,0 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

NeuroBloc 5000 j./ml roztwór do wstrzykiwań
i.m.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 000 j.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

NeuroBloc 5000 j./ml Roztwór do wstrzykiwań Toksyna botulinowa typu B

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek NeuroBloc i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NeuroBloc
3. Jak stosować lek NeuroBloc
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NeuroBloc
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek NeuroBloc i w jakim celu się go stosuje

Lek NeuroBloc w postaci wstrzyknięcia działa poprzez zmniejszenie lub zatrzymanie skurczów mięśniowych. Lek zawiera substancję czynną „toksynę botulinową typu B”.

Lek NeuroBloc jest stosowany do leczenia choroby nazywanej dystonią szyjną (kręczem karku). Pacjent z dystonią szyjną odczuwa skurcze mięśni szyi (lub) ramion, nad którymi nie może zapanować.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NeuroBloc

Kiedy nie stosować leku NeuroBloc:

- jeśli pacjent ma uczulenie na toksynę botulinową typu B lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występują inne choroby nerwów lub mięśni takie jak stwardnienie zanikowe boczne (choroba Lou Gehriga), neuropatia obwodowa, miastenia lub zespół Lamberta-Eatona (osłabienie mięśni, zdrętwienie lub ból mięśni)
- jeśli u pacjenta występowały duszności lub trudności z przełykaniem.

W razie wystąpienia któregoś z wyżej wymienionych przypadków, nie wolno stosować leku NeuroBloc. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku NeuroBloc należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma kłopoty z krwawieniem, takie jak hemofilia,
- jeśli pacjent ma kłopoty z płucami,
- jeśli pacjent ma trudności z przełykaniem. Zaburzenia przełykania mogą prowadzić do dostania się pokarmu lub płynów do płuc, powodując bardzo ciężkie zapalenie płuc.

Ogólne środki ostrożności:

Lek NeuroBloc dopuszczono w leczeniu dystonii szyjnej i nie powinien być stosowany w leczeniu innych schorzeń. Bezpieczeństwo stosowania leku NeuroBloc w leczeniu innych schorzeń nie jest znane: niektóre działania niepożądane mogą być śmiertelne.

Dzieci i młodzież

NeuroBloc nie jest dopuszczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Lek NeuroBloc a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty. Należy tak postąpić, ponieważ lek NeuroBloc może zakłócać działanie innych leków jak również inne leki mogą zakłócać działanie leku NeuroBloc.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu, któregośkolwiek z następujących leków:

- antybiotyków aminoglikozydowych w związku z infekcją
- leków przeciwzakrzepowych takich jak warfaryna

W razie wątpliwości czy któreśkolwiek z powyższych ma zastosowanie, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem leku NeuroBloc.

Przed zabiegiem operacyjnym

Jeśli u pacjenta ma być przeprowadzony zabieg operacyjny, należy powiadomić lekarza o wcześniejszym przyjmowaniu leku NeuroBloc, ponieważ lek NeuroBloc może zakłócać działanie leków podanych przed znieczuleniem ogólnym.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

- Z zasady nie podaje się leku NeuroBloc kobietom w ciąży lub karmiącym piersią, ponieważ nie wiadomo w jakim stopniu lek NeuroBloc wpływa szkodliwie na pacjentki, które są w ciąży oraz nie wiadomo czy lek NeuroBloc przenika do mleka ludzkiego.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjenta może wystąpić osłabienie mięśni lub zaburzenia oka, takie jak niewyraźne widzenie lub opadanie powiek. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdu, używać żadnych narzędzi lub obsługiwać maszyn.

Lek NeuroBloc zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 10 000 jednostek leku NeuroBloc, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek NeuroBloc

Lek NeuroBloc zostanie podany przez lekarza mającego specjalistyczne doświadczenie w leczeniu dystonii szyjnej i stosowaniu toksyny botulinowej.

Jaka dawka będzie podana

- Lekarz decyduje o wielkości dawki leku NeuroBloc podanej pacjentowi.
- Zazwyczaj stosowana dawka leku NeuroBloc to 10 000 jednostek, ale dawka może być również większa lub mniejsza.
- Jeżeli u pacjenta stosowano wcześniej lek NeuroBloc w postaci wstrzyknięć, lekarz uwzględni skuteczność leku w poprzednich przypadkach.

Jak podawany jest lek NeuroBloc

- Lek NeuroBloc zostanie wstrzyknięty do mięśni szyi lub barków, zależnie od wymaganego miejsca leczenia.
- Lekarz może wstrzyknąć część dawki leku do kilku różnych miejsc w mięśniach pacjenta.

Podanie kolejnych wstrzyknięć leku NeuroBloc

- Skuteczność działania leku NeuroBloc utrzymuje się zwykle przez około 12 do 16 tygodni.
- Lekarz podejmuje decyzję o potrzebie podania kolejnego wstrzyknięcia i wielkości dawki.

W przypadku odczucia, że działanie leku NeuroBloc jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku NeuroBloc

- Podanie większej niż zalecana dawki leku NeuroBloc może spowodować osłabienie niektórych mięśni znajdujących się poza miejscem wstrzyknięcia lub mogą wystąpić objawy poza miejscem wstrzyknięcia takie jak trudności w połykaniu lub oddychaniu. Objawy te mogą wystąpić po podaniu większych dawek do 15 000 jednostek.
- Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia trudności z oddychaniem lub niepokojących objawów poza miejscem wstrzyknięcia. **Jeśli nie można skontaktować się z lekarzem, należy wezwać pogotowie. Może być potrzebna natychmiastowa interwencja medyczna.**

W przypadku wstrzyknięcia do organizmu zbyt dużej ilości substancji czynnej (toksyny botulinowej), może wystąpić poważny stan zwany „botulinizmem”, który powoduje paraliż mięśni i niewydolność oddechową. W przypadku podejrzenia przez lekarza wystąpienia u pacjenta botulinizmu, pacjent powinien zostać przyjęty do szpitala i należy dokładnie monitorować jego czynności oddechowe. Powrót do zdrowia następuje zazwyczaj po pewnym czasie.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Mogą one wystąpić po kilku dniach do kilku tygodni po wstrzyknięciu. Pacjent może odczuwać ból w miejscu podania utrzymujący się przez kilka minut.

U pacjenta może wystąpić suchość w ustach i trudności podczas połykania. W rzadkich przypadkach trudności podczas połykania mogą być poważne i istnieje ryzyko zadławienia. **W razie, gdy trudności z połykaniem ulegną pogorszeniu, wystąpi dławienie lub trudności z oddychaniem, należy bezzwłocznie skorzystać z pomocy lekarza. Może być potrzebna natychmiastowa interwencja medyczna.**

Po leczeniu toksynami botulinowymi (typu A i typu B) zgłaszano przypadki zachyłstowego zapalenia płuc, spowodowanego dostaniem się do płuc kawałków pokarmu lub wymiocin, oraz schorzeń układu oddechowego. Tego typu działania niepożądane prowadziły czasem do zgonu i są prawdopodobnie związane z rozprzestrzenianiem się toksyny botulinowej do części ciała z dala od miejsca wstrzyknięcia.

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- suchość w ustach,
- trudności przy przełykaniu,
- ból głowy.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- zamazane widzenie lub opadanie górnej powieki,
- niestrawność lub wymioty,
- zaparcie,
- ból szyi,
- osłabienie, ból lub sztywność mięśni,
- utrata sił lub energii,
- zmiany smaku pożywienia i napojów,
- zmiany brzmienia głosu,
- objawy grypopodobne.

Donoszono również o przypadkach alergii skórnych w postaci wysypki z bledością lub bez niej, zaczerwienia, plamki, mocnego swędzenia i wykwitów skórnych takich jak bąble i pokrzywka, a także suchości oczu po zastosowaniu leku NeuroBloc. Częstość tych działań niepożądanych jest nieznana

Ponadto po wstrzyknięciu leku możliwe jest również pogorszenie dystonii szyjnej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek NeuroBloc

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na fiolce po EXP.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Przed upływem terminu ważności, produkt może być wyjęty z lodówki i przechowywany w temperaturze nie wyższej niż 25°C, przez pojedynczy okres nie dłuższy niż 3 miesiące, bez konieczności ponownego schładzania produktu w tym okresie. Po tym okresie, produktu nie należy ponownie umieszczać w lodówce i należy go usunąć.
- Na opakowaniu zewnętrznym należy zapisać datę, kiedy produkt został wyjęty z lodówki.
- Jeżeli lek jest rozcieńczony, zostanie on natychmiast użyty przez lekarza.
- Przed użyciem leku, lekarz sprawdzi czy roztwór jest klarowny i bezbarwny/jasnożółty. W przypadku widocznych oznak pogorszenia, leku nie należy stosować i należy go usunąć. Niez użyty pozostały roztwór należy usunąć.
- W związku ze specyficznymi właściwościami produktu NeuroBloc, lekarz musi upewnić się, że zużyte fiolki, igły i strzykawki są usuwane zgodnie z lokalnymi przepisami jako medyczne odpady zakaźne.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek NeuroBloc

Substancją czynną leku jest toksyna botulinowa typu B. Jeden mililitr (ml) zawiera 5000 j.

Jedna fiolka 0,5 ml zawiera 2500 j. toksyny botulinowej typu B.

Jedna fiolka 1 ml zawiera 5000 j. toksyny botulinowej typu B.

Jedna fiolka 2 ml zawiera 10 000 j. toksyny botulinowej typu B.

Pozostałe składniki to: disodu bursztynian, sodu chlorek, roztwór albuminy ludzkiej, kwas solny (do dostosowania pH) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek NeuroBloc i co zawiera opakowanie

Lek jest dostarczany w postaci roztworu do wstrzykiwań w fiolce zawierającej 0,5 ml (2500 jednostek), 1,0 ml (5000 jednostek) lub 2,0 ml (10 000 jednostek). Roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

Sloan Pharma S.à.r.l.

33, Rue du Puits Romain

8070 Bertrange

Luksemburg

Wytwórca

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown

Craigavon

BT63 5UA

Wielka Brytania

i

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

ae@sloanpharma.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}><{miesiąc RRRR}>.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA LEKU DO STOSOWANIA I USUWANIA JEGO POZOSTAŁOŚCI

Lek NeuroBloc jest dostarczany w fiolkach wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produkt leczniczy jest gotowy do użytku i jego rekonstrukcja nie jest potrzebna. Nie wstrząsać.

W celu podziału całkowitej dawki na kilka wstrzyknięć, produkt NeuroBloc można rozcieńczyć roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) (patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego). Rozcieńczenia z wykorzystaniem sodu chlorku należy przeprowadzać w strzykawce poprzez pobranie pożądanej ilości produktu NeuroBloc w pierwszej kolejności, a następnie dodanie chlorku sodu do strzykawki. W badaniach nieklinicznych, produkt NeuroBloc rozcieńczono maksymalnie 6-krotnie bez zmiany mocy produktu. Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy należy użyć natychmiast, ponieważ formuła nie zawiera substancji konserwującej.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu, wszystkie fiolki przeterminowanego produktu NeuroBloc oraz narzędzia użyte do podania produktu leczniczego należy dokładnie usunąć jak medyczne odpady niebezpieczne biologicznie w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Przed użyciem należy przeprowadzić kontrolę wzrokową fiolek. Jeśli roztwór leku NeuroBloc nie jest klarowny i bezbarwny/jasnożółty lub jeśli fiołka wydaje się być uszkodzona, produktu nie należy stosować, ale należy go usunąć jak medyczne odpady niebezpieczne biologicznie w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Rozlany produkt odkażać 10% roztworem sody kaustycznej lub roztworem podchlorynu sodu (wybielacz chlorowy używany w gospodarstwach domowych – 2 ml (0,5%): 1 litr wody). Należy stosować wodoodporne rękawice i zebrać płyn za pomocą odpowiedniej bibuły. Materiał z wchłoniętą toksyną umieścić w worku sterylizacyjnym, zamknąć i postępować jak z medycznymi odpadami zakaźnymi zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie stosować po upływie daty ważności zamieszczonej na fiołce.