

APROVADO EM
04-08-2022
INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Azzalure, 125 unidades Speywood, pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Quantidade de Toxina botulínica A * correspondente a 125 unidades (U) Speywood** por frasco para injetáveis.

*Complexo de toxina A do Clostridium botulinum - hemaglutinina

**As unidades Speywood de Azzalure são específicas da preparação e não são intercambiáveis com outras preparações de toxina botulínica.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.
O pó é branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Azzalure está indicado para a melhoria temporária do aspeto das

- linhas glabellares (linhas verticais entre as sobrancelhas) vistas ao franzir máximo das sobrancelhas e/ou
- linhas cantais laterais (pés de galinha) vistas ao sorriso máximo

de intensidade moderada a grave, em pacientes adultos com menos de 65 anos de idade, quando a gravidade destas linhas tem um impacto psicológico importante no paciente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

As unidades de toxina botulínica variam consoante os medicamentos. As unidades Speywood de Azzalure são específicas da preparação e não são intercambiáveis com outras preparações de toxina botulínica.

População Pediátrica

A segurança e eficácia de Azzalure em indivíduos até aos 18 anos de idade não foram demonstradas. A utilização de Azzalure não está recomendada em indivíduos com menos de 18 anos de idade.

Modo de administração:

O Azzalure deve ser administrado apenas por médicos com as devidas qualificações e conhecimento especializado sobre este tratamento e possuidores do equipamento necessário.

Depois de reconstituído, o Azzalure só deve ser utilizado para tratar um único paciente, numa única sessão.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

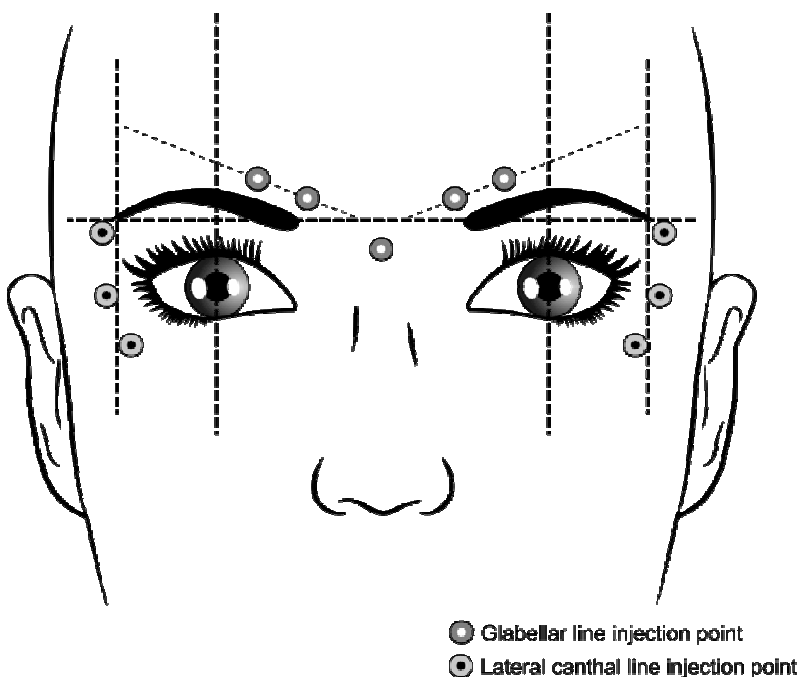
Retire qualquer maquilhagem e desinfete a pele com um antisséptico local.

As injeções intramusculares devem ser dadas utilizando uma agulha estéril de calibre adequado.

O intervalo entre os tratamentos depende da resposta individual do paciente após avaliação.

O intervalo entre os tratamentos com Azzalure não deve ser mais frequente do que a cada três meses.

Os pontos de injeção recomendados para as linhas glabellares e para as linhas cantais laterais encontram-se descritos a seguir:



Linhas glabellares

A dose recomendada é de 50 unidades Speywood de Azzalure divididas por 5 locais de injeção, onde se administram 10 unidades Speywood por via intramuscular, em ângulo reto em relação à pele, em cada um dos 5 locais: 2 injeções em cada músculo corrugador e uma no músculo procerus próximo do ângulo nasofrontal, conforme ilustrado anteriormente.

Os pontos de referência anatómicos podem ser mais facilmente identificados se forem observados e palpados no franzimento máximo. Antes da injeção, coloque o

polegar ou o indicador firmemente por baixo da orla orbital para impedir a extravasão abaixo da mesma. A agulha deve ser apontada para cima e medianamente durante a injeção. Para reduzir o risco de ptose, evite injeções junto do músculo levator palpebrae superioris, particularmente em pacientes com complexos depressores de sobrancelhas maiores (depressor supercillii). As injeções no músculo corrugador devem ser feitas na parte central desse músculo, pelo menos 1 cm acima da orla orbital.

Em ensaios clínicos, foi demonstrado haver um efeito ótimo nas linhas glabellares até aos 4 meses após as injeções. Alguns pacientes ainda mantêm a resposta aos 5 meses (ver secção 5.1).

Linhas cantais laterais

A dose recomendada por lado é de 30 unidades Speywood de Azzalure divididas entre 3 locais de injeção; 10 unidades Speywood administradas por via intramuscular em cada ponto de injeção. A injeção deve ser dada de forma lateral (ângulo de 20-30°) em relação à pele e muito superficial. Todos os pontos de injeção devem estar localizados na parte externa do músculo orbicularis oculi e suficientemente afastados da orla orbital (aproximadamente 1 - 2 cm), conforme mostrado anteriormente.

Os pontos de referência anatómicos podem ser mais facilmente identificados se forem observados e palpados no sorriso máximo. Deve haver precaução para evitar a injeção nos músculos zygomaticus major/minor, evitando desta forma a ptose lateral da boca e um sorriso assimétrico.

Informação geral

Em caso de insucesso do tratamento ou de redução do efeito após injeções repetidas, devem empregar-se métodos de tratamento alternativos. Em caso de falência do tratamento após a primeira sessão de tratamento, deverão ser consideradas as seguintes abordagens:

- Análise das causas de ausência de resposta, por exemplo, injeção nos músculos errados, técnica de injeção incorreta e formação de anticorpos neutralizadores da toxina;
- Reavaliação da relevância do tratamento com toxina botulínica A.

A eficácia e a segurança de injeções repetidas de Azzalure foram avaliadas nas Linhas Glabellares até aos 24 meses e até 8 ciclos de tratamento repetidos e nas Linhas Cantais Laterais até aos 12 meses e até 5 ciclos de tratamento repetidos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Presença de infeção nos locais de injeção propostos;
- Presença de miastenia grave, síndrome de Eaton Lambert ou esclerose lateral amiotrófica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve-se ter cuidado para garantir que Azzalure não é injetado num vaso sanguíneo.

Distúrbios neuromusculares pré-existent

Azzalure deve ser usado com precaução em pacientes com um risco ou evidência clínica de perturbação acentuada da transmissão neuromuscular. Este tipo de pacientes pode ter uma sensibilidade aumentada a agentes como o Azzalure, que pode resultar em fraqueza muscular excessiva.

Não são recomendadas injeções de Azzalure em pacientes com historial de disfagia e aspiração.

Disseminação local e distante do efeito da toxina

Reações adversas possivelmente relacionadas com a disseminação da toxina para locais afastados do local de administração, foram comunicadas muito raramente com toxina botulínica. Os pacientes tratados com doses terapêuticas podem sentir fraqueza muscular exagerada. Dificuldades de deglutição e de respiração são graves e podem resultar em morte.

Devem avisar-se os pacientes ou os prestadores de cuidados para procurarem assistência médica imediata caso surjam dificuldades ao nível da deglutição, fala ou respiração.

A dose e frequência de administração recomendadas para o Azzalure não devem ser excedidas.

É essencial estudar a anatomia facial do paciente antes de administrar Azzalure. Assimetria facial, ptose, dermatocalase excessiva, cicatrizes e quaisquer alterações a esta anatomia como resultado de intervenções cirúrgicas anteriores, deverão ser tidas em consideração.

É necessário tomar cuidado quando o Azzalure é utilizado na presença de inflamação no local ou nos locais de injeção propostos ou quando o músculo-alvo exibe fraqueza excessiva ou atrofia.

Tal como todas as injeções intramusculares, o tratamento com Azzalure não é recomendado em pacientes que tenham um tempo de hemorragia prolongado.

Foi notificada a ocorrência de olho seco com a utilização de Azzalure no tratamento das linhas glabellares e das linhas cantais laterais (ver secção 4.8). A utilização de toxinas botulínicas, incluindo Azzalure, pode provocar uma reduzida produção lacrimal, redução do piscar e distúrbios da córnea.

Formação de anticorpos

Injeções com intervalos mais frequentes ou com doses mais elevadas podem aumentar o risco de formação de anticorpos para a toxina botulínica. Clinicamente, a formação de anticorpos neutralizadores pode reduzir a eficácia de tratamentos posteriores.

As unidades de toxina botulínica não são intercambiáveis de um produto para outro. As doses recomendadas em unidades Speywood são diferentes das de outras preparações de toxina botulínica.

É obrigatório que Azzalure seja utilizado para tratar somente um único paciente, durante uma única sessão. O resto de produto não utilizado deve ser eliminado conforme especificado na secção 6.6. Deverão ser tomadas precauções específicas para a preparação e administração do produto, bem como para a inativação e eliminação do resto de solução não utilizada (ver secção 6.6).

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tratamento concomitante de Azzalure com aminoglicosídeos ou com outros agentes que interfiram com a transmissão neuromuscular (por exemplo, agentes tipo curare) deve ser feito sempre com precaução, uma vez que o efeito da toxina botulínica A pode ser potenciado.

Não foram realizados estudos de interação. Não foram referidas outras interações de importância clínica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O Azzalure não deve ser utilizado durante a gravidez. Não existem dados suficientes sobre a utilização da toxina botulínica A em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Amamentação

Não há informação quanto à excreção do Azzalure no leite humano. Não se recomenda o uso de Azzalure durante o aleitamento.

Fertilidade

Não existem dados clínicos da utilização de Azzalure sobre a fertilidade. Não existe evidência de efeito direto do Azzalure sobre a fertilidade em estudos com animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do Azzalure sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Existe um risco potencial de fraqueza muscular localizada, perturbações visuais ou astenia associadas à utilização deste medicamento, que podem prejudicar temporariamente a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Aproximadamente 3800 pacientes foram expostos ao Azzalure em diferentes ensaios clínicos.

Com base em ensaios clínicos controlados com placebo, as taxas de reações adversas observadas após a primeira injeção de Azzalure foram de 22,3% no tratamento das linhas glabellares (16,6% com o placebo) e de 6,2% no tratamento das linhas cantais laterais (2,9% com o placebo). A maior parte destes efeitos foram de gravidade ligeira a moderada e reversíveis.

As reações adversas mais frequentes foram cefaleias e reações no local de injeção nas linhas glabellares e cefaleias, reações no local de injeção e edema da pálpebra nas linhas cantais laterais. No geral, as reações relacionadas com o tratamento/técnica de injeção ocorreram na primeira semana após a injeção e foram passageiras. A incidência de reações relacionadas com o tratamento/técnica de

injeção diminuiu ao longo de ciclos repetidos. Os efeitos indesejáveis podem estar relacionados com a substância ativa, com o procedimento de injeção ou com os dois. O perfil de segurança do Azzalure no tratamento concomitante das linhas glabellares e das linhas cantais laterais foi avaliado na parte aberta do estudo de fase III; a natureza e a frequência de reações adversas foram comparáveis ao observado quando os pacientes são tratados para as indicações individuais.

A frequência de efeitos indesejáveis é classificada da seguinte forma:
 Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Nas linhas glabellares:

Classe de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes Cefaleia Frequentes Paresia facial temporária (devido à paresia temporária dos músculos faciais próximos aos locais de injeção, descreve predominantemente paresia da testa) Pouco frequentes Tonturas
Afeções oculares	Frequentes Astenopia, Ptose da pálpebra, Edema da pálpebra, Aumento do lacrimejo, Olhos secos, Contração espasmódica muscular (contração espasmódica dos músculos à volta dos olhos) Pouco frequentes Distúrbio visual, Visão desfocada, Diplopia Raros Perturbação do movimento ocular
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes Prurido, Erupção cutânea Raros Urticária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Reações no local de injeção (por exemplo eritema, edema, irritação, exantema, prurido, parestesia, dor, desconforto, picadas e hematoma)
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes Hipersensibilidade

Nas linhas cantais laterais:

Classe de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas
------------------------------	------------------

Doenças do sistema nervoso	Frequentes Cefaleia Paresia facial temporária (paresia temporária dos músculos faciais próximos aos locais de injeção)
Afeções oculares	Frequentes Edema da pálpebra Ptose da pálpebra Pouco frequentes Olho seco
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes Reações no local de injeção (por exemplo hematoma, prurido e edema)

Muito raramente, foram notificadas reações adversas resultantes da disseminação dos efeitos da toxina para locais distantes do local da injeção com toxina botulínica (fraqueza muscular excessiva, disfagia, pneumonia por aspiração com desfecho fatal em alguns casos) (ver secção 4.4.).

Experiência pós-comercialização

Classe de Sistemas de Órgãos	Reação Adversa	Frequência
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Medicamentosa Astenia, fadiga, doença do tipo gripal	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Hipoestesia	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Atrofia muscular	Desconhecido

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P..

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Espera-se que doses excessivas de toxina botulínica originem fraqueza neuromuscular com diversos sintomas. Pode ser necessário suporte respiratório quando doses excessivas provocam paralisia dos músculos respiratórios. Em caso de sobredosagem, o paciente deve ser monitorizado quanto a sintomas de fraqueza muscular excessiva ou de paralisia muscular. Se necessário, deverá iniciar-se tratamento sintomático.

Os sintomas de sobredosagem podem não estar presentes imediatamente a seguir à injeção.

Deve considerar-se o internamento hospitalar de pacientes que apresentem sintomas de envenenamento por toxina botulínica A (por exemplo, uma combinação de fraqueza muscular, ptose, diplopia, perturbações da deglutição e da fala, ou parésia dos músculos respiratórios).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.3.2. Sistema Nervoso Central. Relaxantes musculares. Ação periférica
Código ATC: M03AX01

O principal efeito farmacodinâmico da toxina tipo A do *Clostridium botulinum* deve-se à desnervação química do músculo tratado, resultando numa diminuição mensurável do potencial de ação muscular composto, causando uma redução localizada ou paralisia da atividade muscular.

A toxina botulínica A é um relaxante muscular que enfraquece temporariamente a atividade dos músculos. Após a injeção, a toxina botulínica A atua bloqueando o transporte do neurotransmissor acetilcolina através da junção neuro-muscular, localizada entre a extremidade do nervo e a fibra muscular. O modo de ação da toxina botulínica A envolve quatro fases principais, que devem funcionar corretamente para que a atividade ocorra. A ação resulta na interrupção da contração muscular dos músculos alvo. O efeito dura por períodos sustentados até que a junção recupere e a atividade muscular retorne.

Dados clínicos

Durante o desenvolvimento clínico do Azzalure, foram incluídos mais de 4500 pacientes nos diferentes ensaios clínicos e aproximadamente 3800 pacientes foram expostos ao Azzalure.

Linhas glabellares

Nos ensaios clínicos, 2032 pacientes com linhas glabellares de intensidade moderada a grave foram tratados com a dose recomendada de 50 unidades Speywood. Destes, 305 foram tratados com 50 unidades em dois estudos principais de fase III em dupla ocultação e controlados por placebo e 1200 foram tratados com 50 unidades num estudo de longo prazo, aberto, de fase III, de dose repetida. Os restantes pacientes foram tratados em estudos de suporte e de definição de dose.

O tempo médio até ao início de resposta foi de 2 a 3 dias após o tratamento, sendo o efeito máximo observado ao 30º dia. Em ambos os estudos principais de fase III controlados por placebo, as injeções de Azzalure reduziram significativamente a

gravidade das linhas glabellares até 4 meses. O efeito continuou a ser significativo ao fim de 5 meses num dos dois estudos principais.

Trinta dias após a injeção, a avaliação dos investigadores mostrou que 90% (273/305) dos pacientes respondeu ao tratamento (as linhas glabellares no franzimento máximo variaram entre inexistentes a ligeiras), comparativamente com 3% (4/153) dos pacientes tratados com placebo. Cinco meses após a injeção, 17% (32/190) dos pacientes tratados com Azzalure mantinham a resposta ao tratamento em comparação com 1% (1/92) dos pacientes tratados com placebo no mesmo estudo. De acordo com a avaliação dos próprios pacientes no franzimento máximo trinta dias após o tratamento, a taxa de resposta foi de 82% (251/305) nos tratados com Azzalure e de 6% (9/153) nos tratados com placebo. A percentagem de pacientes que exibiu uma melhoria de dois níveis de acordo com a avaliação do investigador no franzimento máximo foi de 77% (79/103) no estudo principal de fase III onde isto foi avaliado.

Um subgrupo de 177 pacientes tinha linhas glabellares de intensidade moderada ou grave em repouso antes do tratamento. A avaliação pelos investigadores desta população aos trinta dias após o tratamento mostrou que 71% (125/177) dos pacientes tratados com Azzalure responderam, por oposição a 10% (8/78) dos pacientes tratados com placebo.

O estudo aberto de longo prazo de dose repetida de longo prazo mostrou que o tempo médio de 3 dias até ao início da resposta se manteve ao longo de ciclos de doses repetidos. A taxa de resposta no franzimento máximo, conforme determinada pelo investigador ao dia 30, manteve-se ao longo de ciclos repetidos (variando entre 80% e 91% ao longo dos 5 ciclos). A taxa de resposta em repouso ao longo de ciclos de doses repetidos foi também coerente com os estudos de dose única, com 56% a 74% de pacientes tratados com Azzalure considerados pelos investigadores como tendo respondido aos trinta dias após o tratamento.

Linhas cantais laterais

Em estudos clínicos, 308 pacientes com linhas cantais laterais moderadas a graves no sorriso máximo foram tratados com a dose recomendada de 30 unidades Speywood por lado, em estudos em dupla ocultação. Destes, 252 foram tratados num estudo de Fase III em dupla ocultação controlado com placebo e 56 pacientes foram tratados num estudo de Fase II de definição de dose em dupla ocultação.

No estudo de fase III, as injeções de Azzalure reduziram de forma significativa a gravidade das linhas cantais laterais em comparação com o placebo ($p \leq 0,001$) às semanas 4, 8 e 12 (avaliado pelos investigadores no sorriso máximo). Para avaliação da satisfação dos pacientes com o aspeto das linhas cantais laterais, houve uma diferença significativa entre o Azzalure e o placebo ($p \leq 0,010$) a favor do Azzalure às semanas 4, 8, 12 e 16.

O objetivo primário de eficácia era às 4 semanas após a injeção: a avaliação dos investigadores mostrou que 47,2% (119/252) dos pacientes havia respondido ao tratamento (linhas cantais laterais ausentes ou ligeiras no sorriso máximo), em comparação com 7,2% (6/83) dos pacientes tratados com placebo.

Numa análise post-hoc, na mesma altura, às 4 semanas após a injeção, 75% (189/252) dos pacientes tratados com Azzalure apresentaram pelo menos uma melhoria de 1 grau no sorriso máximo em comparação com apenas 19% (16/83) de pacientes que foram tratados com placebo.

Um total de 315 pacientes entrou na fase de extensão em aberto do estudo de Fase III, onde puderam ser tratados concomitantemente para as linhas cantais laterais e linhas glabulares.

Os pacientes tratados com Azzalure nas fases de dupla ocultação e abertas do estudo de Fase III receberam uma mediana de 3 tratamentos para as linhas cantais laterais. O intervalo mediano entre as injeções para as linhas cantais laterais, que foi largamente determinado pelo desenho do protocolo, variou de 85 a 108 dias. Os resultados demonstraram que a eficácia se manteve com a repetição do tratamento durante o período de um ano.

Os níveis de satisfação dos pacientes às semanas 4,16 e 52 mostram, após o primeiro tratamento com Azzalure, que 165/252 indivíduos (65,5%) estavam muito satisfeitos ou satisfeitos com a aparência das suas LCL.

À semana 16, 4 semanas após um segundo tratamento Azzalure para os que foram randomizados para Azzalure na parte A ou após o primeiro tratamento para os que foram randomizados para placebo, a proporção dos que estavam muito satisfeitos ou satisfeitos foi de 233/262 (89,0%). À semana 52, quando os pacientes podiam ter tido até cinco ciclos de tratamento com Azzalure, sendo o último na semana 48, a proporção de indivíduos muito satisfeitos/ satisfeitos era de 255/288 (84,7%).

Nenhum paciente apresentou resultados positivos para anticorpos neutralizadores da toxina após o tratamento repetido com Azzalure durante um ano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não se espera a presença de Azzalure em níveis mensuráveis no sangue periférico após injeção IM na dose recomendada. Por conseguinte, não foram efetuados estudos farmacocinéticos com Azzalure.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de reprodução realizados em ratos e coelhos, foi observada toxicidade materna grave associada a perda de implantação com doses elevadas. Com doses correspondentes a 60 a 100 vezes a dose humana recomendada (50U), não foi registada toxicidade embriofetal em coelhos e ratos, respetivamente. Não foram observados efeitos teratogénicos nestas espécies. Nos ratos, com doses elevadas, a fertilidade nos machos e fêmeas diminuiu devido a redução do acasalamento secundário a paralisia muscular.

Num estudo de toxicidade crónica realizado em ratos, não houve indicação de toxicidade sistémica com doses correspondentes a 75 vezes a dose humana recomendada (50U), dividida igualmente entre os músculos glúteos direito e esquerdo.

Estudos de toxicidade aguda, toxicidade crónica e tolerância local no local de injeção não revelaram efeitos adversos locais ou sistémicos fora do habitual com níveis de doses clinicamente relevantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina humana a 200g/l.
Lactose mono-hidratada.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Solução reconstituída:

Foi demonstrada uma estabilidade química e física de utilização durante 24 horas a uma temperatura entre 2 e 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, a não ser que o método de reconstituição impeça riscos de contaminação microbiana.

Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C)

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

125 unidades Speywood em pó num frasco para injetáveis (vidro Tipo I), com uma rolha (halobutilo) e selo (alumínio).

Embalagem de 1 ou 2 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As instruções de utilização, manuseamento e eliminação devem ser rigorosamente cumpridas.

A reconstituição deve ser realizada de acordo com as regras de boas práticas, particularmente no que respeita à assepsia.

Azzalure tem que ser reconstituído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Segundo a tabela de diluição apresentada a seguir, tem que se retirar a quantidade necessária de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para uma seringa, para se obter uma solução reconstituída límpida e incolor com a concentração seguinte:

Quantidade de solvente (solução de cloreto de sódio a 0,9%) adicionada a um frasco para injetáveis de 125 U	Dose resultante
0,63 ml	10 U por 0,05 ml
1,25 ml	10 U por 0,1 ml

Para obter uma medição exata de 0,63 ml ou de 1,25 ml, utilize seringas graduadas em incrementos de 0,1 ml e 0,01 ml.

RECOMENDAÇÕES PARA A ELIMINAÇÃO DE MATERIAIS CONTAMINADOS

Imediatamente após a utilização e antes da eliminação, o Azzalure reconstituído não utilizado (no frasco para injetáveis ou na seringa) deve ser inativado com 2 ml de solução diluída de hipoclorito de sódio a 0,55 ou 1% (solução de Dakin).

Os frascos para injetáveis, seringas e materiais usados não devem ser esvaziados, devendo ser colocados dentro de recipientes adequados e eliminados de acordo com as exigências locais.

RECOMENDAÇÕES NO CASO DE OCORRÊNCIA DE ALGUM INCIDENTE DURANTE O MANUSEAMENTO DE TOXINA BOTULÍNICA

- Quaisquer derrames de produto devem ser limpos: utilizando material absorvente impregnado com uma solução de hipoclorito de sódio (lixívia) no caso do pó, ou com material absorvente seco no caso do produto reconstituído.
- As superfícies contaminadas devem ser limpas utilizando material absorvente impregnado com uma solução de hipoclorito de sódio (lixívia) e secas em seguida.
- Se se partir um frasco para injetáveis, proceda conforme indicado acima, recolhendo cuidadosamente os pedaços de vidro partido e limpando o produto, tendo cuidado para não se cortar.
- Se o produto entrar em contacto com a pele, lave a área afetada com uma solução de hipoclorito de sódio (lixívia) e depois enxague com água abundante.
- Se o produto entrar em contacto com os olhos, enxague com grandes quantidades de água ou lave com solução de lavagem oftálmica.
- Se o produto entrar em contacto com uma ferida, corte ou pele gretada, enxague muito bem com muita água e tome as devidas precauções médicas de acordo com a dose injetada.

Estas instruções de utilização, manuseamento e eliminação devem ser rigorosamente cumpridas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5185640 – 125 unidades Speywood em pó para solução injetável, 10 unidades Speywood/0,05 ml, 1 frasco para injetáveis de vidro Tipo I

N.º de registo: 5185657 – 125 unidades Speywood em pó para solução injetável, 10 unidades Speywood/0,05 ml, 2 frascos para injetáveis de vidro Tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de março de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04.07.2022