

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azzalure 125 Speywood-Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clostridium botulinum Toxin Typ A* Menge entsprechend 125 Speywood-Einheiten** pro Durchstechflasche

**Clostridium botulinum* Toxin Typ A-Hämagglutinin-Komplex

**Die Speywood-Einheiten von Azzalure sind für das Arzneimittel spezifisch und nicht auf andere Botulinumtoxin-Präparate übertragbar. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Azzalure wird angewendet zur vorübergehenden Verbesserung des Erscheinungsbildes von mittelstarken bis starken

- Glabellafalten (vertikale Falten zwischen den Augenbrauen) bei maximalem Stirnrunzeln und/oder
- lateralen Augenfalten (Krähenfüße) bei maximalem Lächeln

bei erwachsenen Patienten unter 65 Jahren, wenn das Ausmaß dieser Falten eine erhebliche psychische Belastung für den Patienten darstellt.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Botulinumtoxin-Einheiten sind je nach Arzneimittel verschieden. Die Speywood-Einheiten von Azzalure sind für das Arzneimittel spezifisch und nicht auf andere Botulinumtoxin-Präparate übertragbar.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Azzalure bei Personen unter 18 Jahren wurden nicht nachgewiesen. Die Anwendung von Azzalure bei Personen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Azzalure darf nur von Ärzten mit geeigneter Qualifikation angewendet werden, die die entsprechende Erfahrung mit dieser Behandlung haben und über die erforderliche Ausstattung verfügen.

Azzalure darf nach Rekonstitution nur für eine Behandlung bei einem Patienten verwendet werden.

Für Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

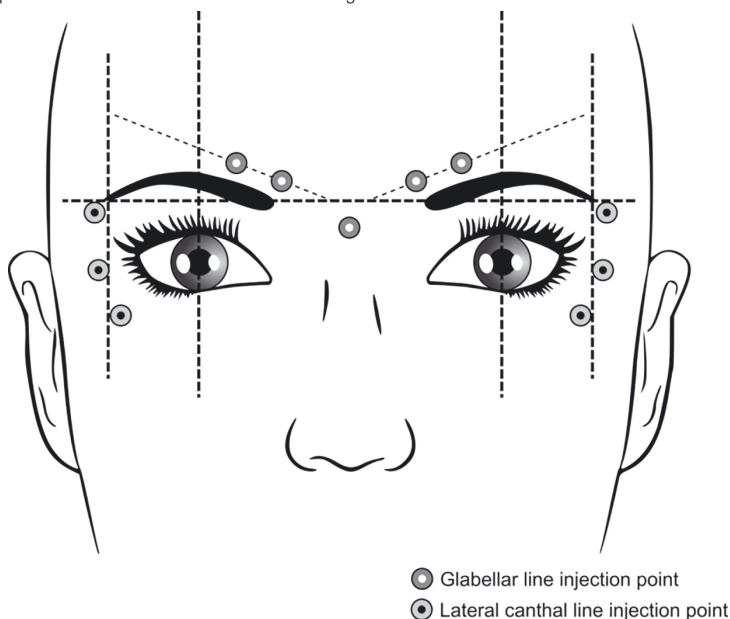
Jedes Make-up ist zu entfernen, und die Haut ist mit einem Lokalanästhetikum zu desinfizieren.

Die intramuskulären Injektionen sollten mit einer sterilen geeigneten Gauge-Nadel vorgenommen werden.

Das Therapieintervall ist von dem festgestellten individuellen Ansprechen des jeweiligen Patienten abhängig.

Das Therapieintervall mit Azzalure sollte nicht häufiger als alle 3 Monate sein.

Die empfohlenen Injektionspunkte für Glabellafalten und laterale Augenfalten sind unten beschrieben:

Glabellafalten

Die empfohlene Dosis beträgt 50 Speywood-Einheiten Azzalure, aufgeteilt auf 5 Injektionsstellen, d. h. es werden 10 Speywood-Einheiten intramuskulär, im rechten Winkel zur Haut, an jeder der 5 Injektionsstellen angewendet: Zwei Injektionen in jeden *M. corrugator* und eine Injektion in den *M. procerus* in der Nähe des Nasofrontalwinkels, wie oben dargestellt.

Die anatomischen Orientierungspunkte können schneller ermittelt werden, wenn sie bei maximalem Stirnrunzeln beobachtet und palpiert werden.

Azzalure

Vor der Injektion Daumen oder Zeigefinger fest unter den Augenhöhlenrand drücken, um eine Extravasation unter den Augenhöhlenrand zu verhindern. Die Nadel sollte während der Injektion nach superior und medial ausgerichtet sein. Um das Risiko einer Ptosis zu reduzieren, Injektionen in der Nähe des *M. levator palpebrae superioris* vermeiden, insbesondere bei Patienten mit größeren Brauendepressorkomplexen (*M. depressor superciliaris*). Injektionen in den *M. corrugator* dürfen nur im Mittelteil des Muskels mindestens 1 cm über dem Augenhöhlenrand erfolgen.

In klinischen Studien wurde die optimale Wirkung bei Glabellafalten für bis zu 4 Monate nach Injektion nachgewiesen. Einige Patienten sprachen auch noch nach 5 Monaten auf die Therapie an (siehe Abschnitt 5.1).

Laterale Augenfalten

Die empfohlene Dosis pro Seite beträgt 30 Speywood-Einheiten Azzalure, aufgeteilt auf 3 Injektionsstellen, d.h. es werden 10 Speywood-Einheiten intramuskulär an jeder der Injektionsstellen verabreicht. Die Injektion sollte lateral (20 - 30° Winkel) zur Haut und sehr oberflächlich erfolgen. Alle Injektionsstellen sollten am äußeren Teil des Muskels *Orbicularis oculi* und ausreichend weit vom Orbitalrand entfernt (etwa 1 - 2 cm) liegen, wie oben dargestellt.

Die anatomischen Orientierungspunkte können schneller ermittelt werden, wenn sie bei maximalem Lächeln beobachtet und palpiert werden. Es muss darauf geachtet werden, Injektionen in die Muskeln *Zygomaticus major/minor* zu vermeiden, um einen seitlichen Mundabfall und ein asymmetrisches Lächeln zu vermeiden.

Allgemeine Information

Wenn die Behandlung fehlschlägt oder die Wirkung bei Wiederholungsinjektionen nachlässt, sollten alternative Behandlungsmethoden angewendet werden. Bei Fehlschlägen der Behandlung nach der ersten Anwendung können folgende Maßnahmen in Erwägung gezogen werden:

- Analyse der Gründe für das Therapieversagen, z. B. falsche Muskeln, in die injiziert wurde, ungeeignete Injektionstechnik und Bildung Toxin-neutralisierender Antikörper
- Erneute Überprüfung der Relevanz der Behandlung mit *Clostridium botulinum* Toxin Typ A.

Sicherheit und Wirksamkeit von Wiederholungsinjektionen mit Azzalure wurden für Glabellafalten bis zu 24 Monaten und bis zu 8 wiederholten Behandlungszyklen sowie für laterale Augenfalten bis zu 12 Monaten und bis zu 5 wiederholten Behandlungszyklen überprüft.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Infektionen an den vorgesehenen Injektionsstellen.
- Myasthenia gravis, Eaton-Lambert-Syndrom oder amyotrophe Lateralsklerose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es sollte darauf geachtet werden, Azzalure nicht in ein Blutgefäß zu injizieren.

Bestehende neuromuskuläre Störungen

Azzalure ist bei Patienten mit einem Risiko für oder mit klinisch nachgewiesener gestörter neuromuskulärer Reizleitung mit Vorsicht anzuwenden. Solche Patienten haben möglicherweise eine erhöhte Empfindlichkeit gegen Arzneimittel wie Azzalure. Dies kann zu übermäßiger Muskelschwäche führen.

Die Injektion von Azzalure ist bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Dysphagie und Aspiration nicht zu empfehlen.

Lokale und entfernte Ausbreitung der Toxin-Wirkung

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Ausbreitung des Toxins an vom Applikationsort entfernte Stellen in Zusammenhang stehen, wurden bei Botulinumtoxin sehr selten berichtet. Bei Patienten, die mit therapeutischen Dosen behandelt wurden, kann eine übersteigerte Muskelschwäche auftreten. Schluck- und Atembeschwerden sind schwerwiegend und können zum Tod führen.

Patienten oder pflegende Personen sollten darauf hingewiesen werden, dass sofort ein Arzt zu verständigen ist, wenn Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen auftreten.

Die empfohlenen Dosierungen und die Häufigkeit der Anwendung von Azzalure dürfen nicht überschritten werden.

Es ist unbedingt erforderlich, dass sich der Arzt vor der Anwendung von Azzalure mit der Anatomie des Gesichts des Patienten vertraut macht. Gesichtsasymmetrien, Ptosis, übermäßige Dermatochalasis, Vernarbungen und irgendwelche aufgrund früherer chirurgischer Eingriffe entstandene anatomische Veränderungen sollten berücksichtigt werden.

Azzalure sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Entzündung der vorgesehenen Injektionsstelle(n) oder bei ausgeprägter Schwäche oder Atrophie des zu injizierenden Muskels.

Wie bei allen intramuskulären Injektionen wird eine Behandlung mit Azzalure bei Patienten mit verlängerter Blutgerinnungszeit nicht empfohlen.

Bei der Anwendung von Azzalure zur Behandlung von Glabellafalten und lateralen Augenfalten wurde über trockene Augen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Verminderte Tränenproduktion, vermindertes Blinzeln und Erkrankungen der Hornhaut können bei der Anwendung von Botulinumtoxin, einschließlich Azzalure, auftreten.

Antikörperbildung

Injektionen in kürzeren Abständen oder mit zu hohen Dosierungen können das Risiko einer Antikörperbildung gegen Botulinumtoxin erhöhen. Klinisch kann die Bildung neutralisierender Antikörper die Wirksamkeit der nachfolgenden Behandlung verringern.

Botulinumtoxin-Einheiten sind zwischen verschiedenen Produkten nicht austauschbar. Die in Speywood-Einheiten empfohlenen Dosen unterscheiden sich von anderen Botulinumtoxin-Präparaten.

Azzalure darf nur zur Behandlung eines einzelnen Patienten bei einer Sitzung verwendet werden. Übrig gebliebenes, nicht verwendetes Arzneimittel muss, wie in Abschnitt 6.6 näher beschrieben, entsorgt werden. Besondere Vorsicht ist bei der Zubereitung und Anwendung des Produkts sowie bei der Inaktivierung und Entsorgung der restlichen, nicht verwendeten Lösung erforderlich (siehe Abschnitt 6.6).

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit Azzalure und Aminoglykosiden oder anderen Arzneimitteln, die auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken (z. B. Curare-ähnliche Wirkstoffe), sollte nur mit Vorsicht erfolgen, da die Wirkung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A potenziert werden kann.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es wurden keine anderen Wechselwirkungen mit klinischer Relevanz berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Azzalure darf nicht in der Schwangerschaft angewendet werden. Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A bei schwangeren Frauen vor. In Studien an Tieren wurde bei hohen Dosierungen eine reproduktionstoxische Wirkung nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Azzalure in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Azzalure während der Stillzeit kann nicht empfohlen werden.

Fertilität

Es gibt keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Azzalure auf die Fertilität. Es gibt keinen Nachweis einer direkten Auswirkung von Azzalure auf die Fertilität in Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3)

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Azzalure hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es besteht ein potenzielles Risiko für eine lokalisierte Muskelschwäche oder Sehstörungen im Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels, die die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Etwa 3.800 Patienten erhielten in den verschiedenen klinischen Studien Azzalure.

Basierend auf placebokontrollierten klinischen Studien waren die beobachteten Nebenwirkungs-Raten nach der ersten Injektion von Azzalure 22,3 % bei der Behandlung der Glabellafalten (16,6 % für Placebo) und 6,2 % bei der Behandlung der lateralen Augenfalten (2,9 % für Placebo). Die meisten dieser Ereignisse hatten einen leichten bis mäßigen Schweregrad und waren reversibel.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle bei Glabellafalten sowie Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Augenlidödem bei lateralen Augenfalten. Im Allgemeinen traten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung bzw. der Injektionstechnik innerhalb der ersten Woche nach Injektion auf und waren vorübergehend.

Die Inzidenz der Reaktionen, die mit der Behandlung bzw. mit der Injektionstechnik zusammenhängen, verringerte sich während der Wiederholungszyklen. Nebenwirkungen können mit dem Wirkstoff zusammenhängen, mit dem Injektionsverfahren oder einer Kombination von beidem.

Das Sicherheitsprofil von Azzalure für die gleichzeitige Behandlung von Glabellafalten und lateralen Augenfalten wurde im offenen Teil der Phase III Studie untersucht. Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen waren vergleichbar zu dem, was bei Patienten beobachtet wurde, die in den individuellen Indikationen behandelt wurden.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird wie folgt eingeteilt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Für Glabellafalten:

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Gelegentlich</u> Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Sehr häufig</u> Kopfschmerz <u>Häufig</u> Temporäre Gesichtsparese (aufgrund temporärer Parese der Gesichtsmuskeln proximal zu den Injektionsstellen, überwiegend wird Lidheberparese beschrieben) <u>Gelegentlich</u> Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	<u>Häufig</u> Asthenopie, Augenlidptosis, Augenlidödem, Tränensekretion verstärkt, trockenes Auge, Muskelzucken (Zucken der Muskeln in der Umgebung der Augen) <u>Gelegentlich</u> Sehverschlechterung, Sehen verschwommen, Doppelsehen <u>Selten</u> Störung der Augenmotorik
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Gelegentlich</u> Pruritus, Ausschlag <u>Selten</u> Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig</u> Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Erythem, Ödem, Reizung, Ausschlag, Pruritus, Parästhesie, Schmerz, Unbehagen, Stechgefühl und Hämatom)

Für laterale Augenfalten:

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Kopfschmerz, temporäre Gesichtsparese (temporäre Parese der Gesichtsmuskeln proximal zu den Injektionsstellen)
Augenerkrankungen	Häufig Augenlidödem, Augenlidptosis Gelegentlich Trockenes Auge
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Hämatom, Pruritus und Ödem)

Über Nebenwirkungen, für die eine sich von der Injektionsstelle ausbreitende Toxinwirkung verantwortlich gemacht wird (übermäßige Schwächung der Muskulatur, Dysphagie, Aspirationspneumonie, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), wurde nach Anwendung mit Botulinumtoxin sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erfahrungen nach der Markteinführung

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Hypästhesie	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelatrophie	Nicht bekannt

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist davon auszugehen, dass übermäßig hohe Dosen von Botulinumtoxin eine neuromuskuläre Schwäche mit einer Vielzahl von Symptomen hervorrufen. Bei Patienten, bei denen übermäßig hohe Dosen zu einer Lähmung der Atemmuskulatur führen, kann eine Beatmung erforderlich sein. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient ärztlich auf Symptome einer übermäßigen Muskelschwäche oder einer Muskellähmung überwacht werden. Falls erforderlich, ist eine symptomorientierte Behandlung einzuleiten.

Es kann sein, dass Symptome einer Überdosierung nicht unmittelbar nach einer Injektion auftreten.

Eine Einweisung in ein Krankenhaus sollte bei Patienten erwogen werden, bei denen Symptome einer Vergiftung mit *Clostridium botulinum* Toxin Typ A festgestellt werden (z. B. eine Kombination aus Muskelschwäche, Ptosis, Diplopie, Schluck- und Sprechstörungen oder Lähmung der Atemmuskulatur).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel
ATC-Code: M03AX01

Die wichtigste pharmakodynamische Wirkung von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A ist auf die chemische Denervierung des behandelten Muskels zurückzuführen, die zu einer messbaren Verringerung des Muskelsummenpotenzials führt, welche eine örtlich begrenzte Verringerung oder eine Lähmung der Muskelaktivität bewirkt.

Clostridium botulinum Toxin Typ A ist ein Muskelrelaxans, das temporär die Muskelaktivität schwächt. Nach der Injektion wirkt *Clostridium botulinum* Toxin Typ A durch Blockierung des Transports des Neurotransmitters Acetylcholin über neuromuskuläre Verbindungen, die zwischen den Nervenendigungen und den Muskelfasern liegen. Die Wirkungsweise von *Clostridium botulinum* Toxin Typ A betrifft vier Hauptstadien, die alle korrekt funktionieren müssen, damit eine Aktivität auftritt. Die Wirkung resultiert in einer Unterbindung der Muskelkontraktion der Zielmuskeln. Die Wirkung hält für längere Zeit an, bis die Verbindung regeneriert wurde und die Muskelaktivität zurückkehrt.

Klinische Daten

Während der klinischen Entwicklung von Azzalure wurden mehr als 4.500 Patienten in die verschiedenen klinischen Studien einbezogen und etwa 3.800 Patienten erhielten Azzalure.

Glabellafalten

In klinischen Studien wurden 2.032 Patienten mit mittelstarken bis starken Glabellafalten mit der empfohlenen Dosis von 50 Speywood-Einheiten behandelt. Von diesen Patienten wurden 305 mit 50 Einheiten in zwei zulassungsrelevanten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien und 1.200 mit 50 Einheiten in einer offenen Phase-III-Langzeitstudie mit wiederholter Anwendung behandelt. Die übrigen Patienten wurden in supportiven Studien und Dosisfindungsstudien behandelt.

Die mediane Zeit bis zum Eintreten der Reaktion betrug 2 bis 3 Tage nach der Behandlung, wobei die maximale Wirkung am Tag 30 beobachtet wurde. In beiden zulassungsrelevanten, placebokontrollierten Phase-III-Studien verringerten die Azzalure-Injektionen signifikant den Schweregrad der Glabellafalten für bis zu 4 Monate. Die Wirkung war in einer der beiden zulassungsrelevanten Studien nach 5 Monaten noch signifikant.

30 Tage nach der Injektion hatten nach der Beurteilung der Prüfer 90 % (273/305) der Patienten auf die Behandlung angesprochen (d. h. sie wiesen keine oder nur leichte Glabellafalten bei maximalem Stirnrunzeln auf), dagegen nur 3 % (4/153) der mit Placebo behandelten Patienten. 5 Monate nach Injektion sprachen in der betroffenen Studie immer noch 17 % (32/190) der mit Azzalure behandelten Patienten auf die Therapie an, dagegen nur 1 % (1/92) der mit Placebo behandelten Patienten. Die Beurteilung der Patienten selbst nach 30 Tagen ergab bei maximalem Stirnrunzeln eine Ansprechrate von 82 % (251/305) bei den mit Azzalure behandelten Patienten und von 6 % (9/153) bei den mit Placebo behandelten Patienten. Der Anteil der Patienten, die nach der Beurteilung der Prüfer bei maximalem Stirnrunzeln eine Verbesserung um zwei Schweregrade zeigte, betrug 77 % (79/103) in der einen zulassungsrelevanten Phase-III-Studie, in der diese Beurteilung vorgenommen wurde.

Eine Untergruppe von 177 Patienten hatte vor der Behandlung mittelstarke oder starke Glabellafalten im Ruhezustand. 30 Tage nach der Behandlung hatten nach der Beurteilung der Prüfer in diesem Kollektiv 71 % (125/177) der mit Azzalure behandelten Patienten auf die Behandlung angesprochen, verglichen mit 10 % (8/78) der mit Placebo behandelten Patienten.

Die offene Phase-III-Langzeitstudie mit wiederholter Anwendung ergab, dass die mediane Zeit von 3 Tagen bis zum Ansprechen über die Zyklen mit wiederholter Anwendung hinweg aufrechterhalten blieb. Die Ansprechrate bei maximalem Stirnrunzeln, die von den Prüfern nach 30 Tagen ermittelt wurde, wurde über die Zyklen mit wiederholter Anwendung hinweg aufrechterhalten und lag während der 5 Zyklen im Bereich von 80 % bis 91 %. Die Ansprechrate im Ruhezustand während der Zyklen mit wiederholter Anwendung war auch in den Einzeldosisstudien gleichbleibend. Diese betrug bei den mit Azzalure behandelten Patienten nach der Beurteilung der Prüfer 30 Tage nach der Behandlung 56 % bis 74 %.

Laterale Augenfalten

In doppelblinden klinischen Studien wurden 308 Patienten mit mittelstarken bis starken lateralen Augenfalten bei maximalem Lächeln mit der empfohlenen Dosis von 30 Speywood-Einheiten pro Seite behandelt. Von diesen Patienten wurden 252 in einer doppelblinden placebokontrollierten Phase III Studie und 56 Patienten in einer doppelblinden Phase II Dosisfindungsstudie behandelt.

In der Phase III Studie reduzierten Azzalure-Injektionen signifikant den Schweregrad von lateralen Augenfalten im Vergleich zu Placebo ($p \leq 0,001$) nach 4, 8 und 12 Wochen (beurteilt durch die Prüfer bei maximalem Lächeln). Bei der Bewertung der Zufriedenheit der Probanden mit dem Erscheinungsbild ihrer lateralen Augenfalten gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Azzalure und Placebo ($p \leq 0,010$) zum Vorteil von Azzalure nach 4, 8 und 12 Wochen.

Der primäre Wirksamkeitseffekt war 4 Wochen nach der Injektion: die Bewertung der Prüfer zeigte, dass 47,2 % (119/252) der Patienten auf die Behandlung angesprochen hatten (keine oder geringfügige laterale Augenfalten bei maximalem Lächeln), im Vergleich zu 7,2 % (6/83) der mit Placebo behandelten Patienten.

In einer post-hoc-Analyse zum gleichen Zeitpunkt, 4 Wochen nach der Injektion, zeigten 75 % (189/252) der mit Azzalure behandelten Patienten eine Verbesserung um mindestens einen Grad bei maximalem Lächeln, im Vergleich zu nur 19 % (16/83) der mit Placebo behandelten Patienten.

Insgesamt 315 Patienten traten in die offene Erweiterungsphase der Phase III Studie ein, in der sie gleichzeitig sowohl wegen lateralen Augenfalten als auch wegen Glabellafalten behandelt werden konnten.

Patienten, die in den doppelblinden und offenen Phasen der Phase III Studie mit Azzalure behandelt wurden, erhielten im Mittel 3 Behandlungen der lateralen Augenfalten. Das mediane Intervall zwischen Injektionen der lateralen Augenfalten, das weitgehend durch das Protokolldesign bestimmt wurde, betrug zwischen 85 und 108 Tagen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Wirksamkeit mit wiederholten Behandlungen über den Zeitraum von 1 Jahr erhalten bleibt.

Das Zufriedenheitsniveau der Patienten 4, 16 und 52 Wochen nach der ersten Behandlung mit Azzalure zeigt, dass 165/252 Patienten (65,5 %) entweder sehr zufrieden oder zufrieden mit dem Erscheinungsbild ihrer lateralen Augenfalten waren.

Nach 16 Wochen, d.h. 4 Wochen entweder nach der zweiten Behandlung mit Azzalure für Patienten, die in Teil A auf Azzalure randomisiert worden waren oder nach der ersten Behandlung für Patienten, die auf Placebo randomisiert worden waren, lag der Anteil der Patienten, die sehr zufrieden oder zufrieden waren bei 233/262 (89,0 %). Nach 52 Wochen, wenn die Patienten bis zu fünf Behandlungen mit Azzalure erhalten haben konnten, mit der letzten Behandlung nach 48 Wochen, lag der Anteil der sehr zufriedenen/zufriedenen Patienten bei 255/288 (84,7 %).

Auch nach über einem Jahr wiederholter Behandlungen mit Azzalure wurde kein Patient positiv auf Toxin-neutralisierende Antikörper getestet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es ist nicht zu erwarten, dass Azzalure nach i.m.-Injektion in der empfohlenen Dosierung im peripheren Blut in messbarer Menge vorhanden ist. Daher wurden mit Azzalure keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen wurde bei hohen Dosierungen eine schwere maternale Toxizität mit Einnistungs(Nidations-)verlusten beobachtet. In Dosierungen, die dem 60- bis 100-fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen (50 Einheiten) entsprechen, wurde bei Kaninchen bzw. Ratten keine embryofetale Toxizität beobachtet. Bei diesen Tierarten wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Bei Ratten wurde die Fruchtbarkeit von Männchen und Weibchen aufgrund der verminderten Paarungen, bedingt durch Muskellähmung unter hohen Dosierungen, verringert.

In einer an Ratten durchgeführten Langzeit-Toxizitätsstudie fanden sich keine Hinweise für eine systemische Toxizität in Dosierungen, die der 75-fachen bei Menschen empfohlenen Dosierung (50 Einheiten), bei gleichmäßiger Verteilung auf den rechten und linken *M. gluteus*, entsprachen.

Studien zur akuten Toxizität, Langzeit-Toxizität und lokalen Verträglichkeit an der Injektionsstelle ergaben bei klinisch relevanten Dosierungen keine ungewöhnlichen lokalen oder systemischen Nebenwirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Albumin vom Menschen 20 % (200 g/l)
Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Rekonstituierte Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 2-8°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort angewendet werden, es sei denn die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen die Dauer und die Bedingungen der Lagerung nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver (125 Speywood-Einheiten) in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Gummistopfen (Halobutyl) und Aluminiumverschluss.

Packungen mit einer oder zwei Durchstechflasche(n).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Anweisungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung müssen strikt eingehalten werden.

Die Rekonstitution ist in Übereinstimmung mit den Regeln der guten Herstellungspraxis, insbesondere im Hinblick auf die Asepsis, durchzuführen. Azzalure ist mit der Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung zu rekonstituieren.

Die erforderliche Menge an Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung muss gemäß nachfolgender Verdünnungstabelle in die Spritze aufgezogen werden, um eine klare und farblose rekonstituierte Lösung mit folgender Konzentration zu erhalten.

Zugegebene Menge Lösungsmittel (Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)) in die Durchstechflasche mit 125 Einheiten	Erhaltene Dosis
0,63 ml	10 Einheiten/0,05 ml

Die genaue Abmessung von 0,63 ml kann mit Spritzen, die in Stufen von 0,1 ml und 0,01 ml unterteilt sind, erreicht werden.

EMPFEHLUNGEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON KONTAMINIERTEN MATERIALIEN

Unmittelbar nach der Anwendung und vor der Entsorgung muss unbenutztes rekonstituiertes Azzalure (in der Durchstechflasche oder in der Spritze) mit 2 ml verdünnter Natriumhypochloritlösung (0,55 oder 1 %ig) (Bleichmittel) inaktiviert werden.

Gebrauchte Durchstechflaschen, Spritzen oder Materialien dürfen nicht entleert werden, sondern müssen in entsprechende Behälter geworfen und entsprechend den lokalen Vorschriften entsorgt werden.

EMPFEHLUNGEN BEI UNFÄLLEN WÄHREND DES UMGANGS MIT BOTULINUMTOXIN

- Jegliches verschüttetes Arzneimittel muss aufgewischt werden: Entweder - im Fall des Pulvers - mit einem saugfähigen Material, das mit einer Natriumhypochloritlösung (Bleichmittel) getränkt wurde oder - im Fall der rekonstituierten Lösung - mit einem trockenen saugfähigen Material.
- Kontaminierte Oberflächen müssen mit einem saugfähigen Material gereinigt werden, das mit einer Natriumhypochloritlösung (Bleichmittel) getränkt wurde.
Anschließend trocknen lassen.
- Wenn eine Durchstechflasche zerbricht, wie oben beschrieben vorgehen: Glassplitter vorsichtig auf sammeln und das Arzneimittel aufwischen, dabei Schnittverletzungen der Haut vermeiden.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit der Haut gelangt, den betroffenen Bezirk mit einer Natriumhypochloritlösung (Bleichmittel) waschen und anschließend gründlich mit reichlich Wasser abspülen.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit den Augen gelangt, die Augen gründlich mit reichlich Wasser oder einer Augenspüllösung ausspülen.
- Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit einer Wunde, Schnittverletzung oder nicht-intakter Haut gelangt, gründlich mit reichlich Wasser spülen und die entsprechenden medizinischen Maßnahmen entsprechend der injizierten Dosis ergreifen.

Diese Anweisungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung müssen strikt eingehalten werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

89128.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.07.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.11.2021

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig