

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azzalure, 125 unidades Speywood, polvo para solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Toxina botulínica tipo A\* Cantidad correspondiente a 125 unidades Speywood (U)\*\* por vial.

\*Toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum* - complejo hemaglutinina.

\*\*Las unidades Speywood de Azzalure son específicas de este producto y no son intercambiables con otros preparados de toxina botulínica.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Azzalure está indicado para la mejoría temporal en el aspecto de intensidad moderada a grave de:

- las líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) visibles en máximo fruncimiento y/o
- las líneas del canto lateral (patas de gallo) visibles en máxima sonrisa

en pacientes adultos menores de 65 años, cuando la severidad de estas líneas tiene un impacto psicológico importante para el paciente.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Las unidades de toxina botulínica son distintas dependiendo del medicamento. Las unidades Speywood de Azzalure son específicas de este producto y no son intercambiables con otros preparados de toxina botulínica.

##### *Población pediátrica*

La seguridad y la eficacia de Azzalure en individuos de hasta 18 años no se han establecido. El uso de Azzalure no se recomienda en individuos menores de 18 años.

##### Forma de administración

Azzalure sólo puede ser administrado por médicos con la cualificación y experiencia adecuadas en este tratamiento y que dispongan del equipo adecuado.

Una vez reconstituido, Azzalure sólo debe utilizarse para tratar un único paciente y durante una única sesión de tratamiento.

Para las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

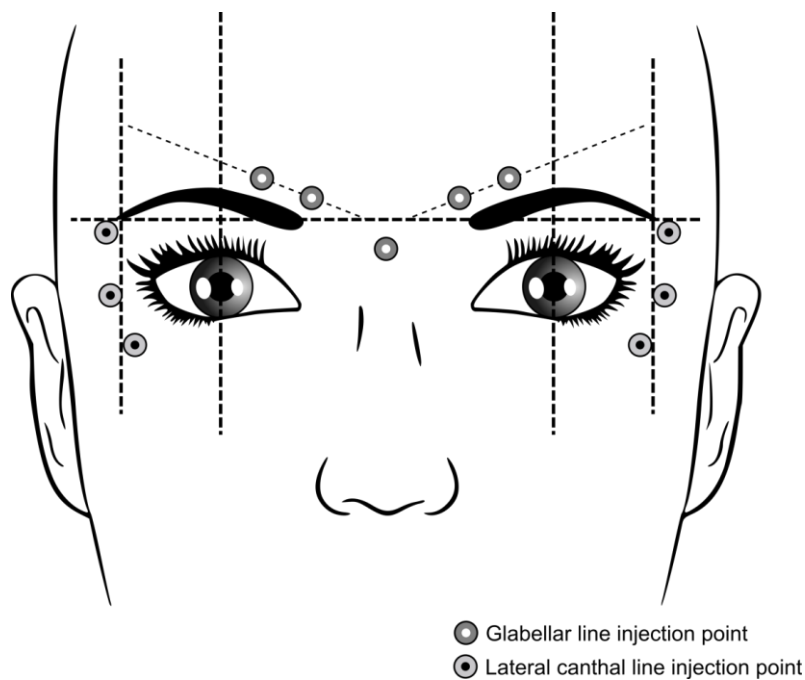
Retirar cualquier resto de maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico tópico.

Se deben aplicar inyecciones intramusculares con una aguja estéril de calibre adecuado.

El intervalo entre cada tratamiento depende de la respuesta individual de cada paciente tras su valoración.

El intervalo entre cada tratamiento con Azzalure no debe ser más frecuente que cada 3 meses.

Los puntos recomendados de inyección para las líneas glabellares y las líneas del canto lateral se describen a continuación:



### Líneas glabellares

La dosis recomendada es de 50 unidades Speywood de Azzalure administrada en 5 lugares de inyección, se administran 10 unidades Speywood por vía intramuscular, en ángulo recto con la piel, en cada uno de los cinco lugares previstos: 2 inyecciones en cada músculo *corrugador* y 1 en el músculo *prócero* cerca del ángulo nasofrontal, como se muestra en el dibujo anterior.

Los puntos anatómicos de referencia se identifican fácilmente al observar y palpar con el entrecejo fruncido al máximo. Antes de aplicar la inyección, coloque el dedo pulgar o el índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación por debajo del mismo. Durante la inyección, la aguja se debe orientar superiormente y medialmente. Para reducir el riesgo de ptosis, no aplicar la inyección cerca del músculo *elevador del párpado superior*, especialmente, en pacientes con complejos ceja-depresor (depresor superciliar) más grandes. Las inyecciones en el músculo corrugador se deben realizar en la parte central de dicho músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos, el efecto óptimo en las líneas glabellares se mantiene hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes siguieron respondiendo a los 5 meses (ver sección 5.1).

### Líneas del canto lateral

La dosis recomendada para cada lado es de 30 unidades Speywood de Azzalure administrada en 3 lugares de inyección. Se administran 10 unidades Speywood por vía intramuscular en cada uno de los lugares previstos. La inyección debe ser lateral (ángulo de 20-30°) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben ser en la parte externa del músculo *orbicularis oculi* y suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1-2 cm), como se muestra en el dibujo anterior.

Los puntos anatómicos de referencia se identifican fácilmente al observar y palpar con la sonrisa forzada al máximo. Se debe evitar la inyección en el músculo *zygomaticus major/minor* para evitar la caída lateral de la boca y sonrisa asimétrica.

### Información general

En caso de que falle el tratamiento o disminuya el efecto después de inyecciones repetidas, se deberán utilizar métodos de tratamiento alternativos. En caso de que el tratamiento no sea eficaz después de la primera sesión, se deberán tomar las siguientes medidas:

- Analizar las causas del fallo, por ejemplo, inyección en músculos erróneos, técnica de inyección inapropiada y formación de anticuerpos frente a la toxina;
- Evaluar nuevamente si es adecuado el tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Azzalure en líneas Glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas del Canto Lateral hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Presencia de infección en los puntos en que se pretende inyectar;
- Presencia de miastenia grave, Síndrome de Eaton Lambert o esclerosis lateral amiotrófica.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe tener cuidado para asegurar que Azzalure no es inyectado en un vaso sanguíneo.

### Trastornos neuromusculares pre-existentes

Azzalure se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo, o signos clínicos, de trastornos importantes de la transmisión neuromuscular. Es posible que estos pacientes tengan una mayor sensibilidad a los fármacos del tipo de Azzalure, lo que puede provocar debilidad muscular acusada.

No se recomienda la administración de Azzalure en pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración.

### Propagación local y distante del efecto de la toxina

En muy raras ocasiones se han observado efectos adversos debidos a la diseminación de la toxina a lugares distantes del lugar de administración. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Las dificultades para tragar y respirar son graves y pueden provocar la muerte.

En caso de dificultad respiratoria, de deglución o del habla, el paciente o el cuidador deben consultar a su médico inmediatamente.

No se deben sobrepasar ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas de Azzalure.

Antes de administrar Azzalure es muy importante estudiar la anatomía facial del paciente. Se debe tener en cuenta la existencia de asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices o cualquier alteración de la anatomía como resultado de alguna intervención quirúrgica facial previa.

Se deberá tener cuidado al utilizar Azzalure en caso de inflamación de la zona en que se pretende inyectar o cuando el músculo a tratar esté excesivamente debilitado o atrofiado.

Como ocurre con cualquier inyección intramuscular, no se recomienda la administración de Azzalure en pacientes con un tiempo de hemorragia prolongado.

Se ha notificado sequedad ocular con el uso de Azzalure en el tratamiento de las líneas glabellares y las líneas del canto lateral (ver sección 4.8). La reducción de la producción de lágrimas, la reducción del

parpadeo y los trastornos de la córnea pueden ocurrir con el uso de las toxinas botulínicas, incluyendo Azzalure.

#### Formación de anticuerpos

La administración de inyecciones a intervalos más frecuentes o a dosis más elevadas puede incrementar el riesgo de formación de anticuerpos contra la toxina botulínica. Clínicamente, la formación de anticuerpos neutralizantes puede reducir la eficacia del tratamiento.

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro. Las dosis recomendadas en unidades Speywood son diferentes a las de otros preparados de toxina botulínica.

Es preceptivo que Azzalure sea usado para un solo tratamiento y para un solo paciente durante una única sesión. El producto sobrante sin usar debe ser eliminado tal y como se detalla en la sección 6.6.

Deberían tomarse precauciones especiales a la hora de la preparación y la administración, al igual que para la inactivación y la eliminación de la solución sobrante sin usar (ver sección 6.6).

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Azzalure se debe utilizar con precaución a la hora de tratamiento concomitante con aminoglucósidos u otros fármacos que afecten a la transmisión neuromuscular (p. ej. fármacos curariformes), en estos casos es posible que se potencie el efecto de la toxina botulínica tipo A.

No se han realizado estudios de interacciones. No se han observado otras interacciones de interés clínico.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Azzalure no debe utilizarse durante el embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de la toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a altas dosis (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

#### Lactancia

Se desconoce si Azzalure se excreta en la leche humana. No se puede recomendar el uso de Azzalure durante la lactancia materna.

#### Fertilidad

No existen datos clínicos sobre la utilización de Azzalure en la fertilidad. No hay evidencia del efecto directo de Azzalure en la fertilidad en estudios con animales (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Azzalure tiene un efecto menor o moderado en la capacidad de conducir y usar máquinas. Existe un posible riesgo de debilidad muscular localizada, alteraciones visuales o astenia debidas al uso de este medicamento, que pueden afectar de manera transitoria la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

En diferentes ensayos clínicos, aproximadamente 3800 pacientes fueron expuestos a Azzalure.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, las tasas observadas de reacciones adversas después de la primera inyección de Azzalure fueron del 22,3% para el tratamiento de las líneas glabellares (16,6% para placebo) y 6,2% para el tratamiento de las líneas del canto lateral (2,9% para el placebo). La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y reversibles.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea y reacciones en el lugar de la inyección para las líneas glabellares, y cefalea, reacciones en el lugar de inyección y edema palpebral para las líneas del canto lateral. En general, las reacciones adversas debidas a la técnica de inyección/tratamiento ocurrieron en la primera semana después de la inyección y fueron transitorias. La incidencia de reacciones adversas debidas a la técnica de inyección/tratamiento se redujo a medida que se repitieron los ciclos. Los efectos adversos pueden ser relacionados con la sustancia activa, el procedimiento de inyección, o una combinación de ambos.

El perfil de seguridad de Azzalure para el tratamiento concomitante de las líneas glabellares y las líneas del canto lateral se evaluó en la parte abierta de la fase III del estudio; la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas fueron comparables a lo que se observó cuando los pacientes fueron tratados por las indicaciones individuales.

Clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Para líneas glabellares:**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Cefalea <u>Frecuentes</u> Paresia facial temporal (a causa de la paresia de los músculos faciales próximos al lugar de inyección, generalmente descrita como paresia de la frente) <u>Poco frecuentes</u> Mareos
Trastornos oculares	<u>Frecuentes</u> Astenopía, ptosis palpebral, edema palpebral, lagrimeo, sequedad ocular, fasciculación (contracciones musculares alrededor de los ojos) <u>Poco frecuentes</u> Deficiencia visual, visión borrosa, diplopía <u>Raras</u> Movimiento involuntario de los ojos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Poco frecuentes</u> Prurito, eritema <u>Raras</u> Urticaria
Trastornos generales y	<u>Muy frecuentes</u>

alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo: eritema, edema, irritación, erupción, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y hematoma)
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Poco frecuentes</u> Hipersensibilidad

#### Para líneas del canto lateral:

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Frecuencia desconocida</u> Astenia, fatiga, enfermedad como la gripe
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Cefalea Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al lugar de inyección)
Trastornos oculares	<u>Frecuentes</u> Edema palpebral Ptosis palpebral <u>Poco frecuentes</u> Ojo seco
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Frecuentes</u> Alteraciones en el lugar de inyección (por ejemplo: hematoma, prurito y edema).

Muy raramente se han comunicado reacciones adversas con toxina botulínica producidos por una distribución de los efectos de la toxina a zonas alejadas del lugar de inyección (debilidad muscular excesiva, disfagia, neumonía por aspiración con consecuencias fatales en algún caso) (ver sección 4.4).

#### Experiencia Postcomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunitario	<u>Frecuencia desconocida</u> Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuencia desconocida</u> Hipoestesia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<u>Frecuencia desconocida</u> Atrofia muscular

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

## 4.9. Sobredosis

Se espera que una dosis excesiva de toxina botulínica provoque debilidad neuromuscular junto con otros síntomas. En caso de sobredosis, puede ser necesaria la instauración de respiración asistida debido a la parálisis de los músculos respiratorios. Asimismo, se deberá vigilar al paciente por si presenta debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. Si fuera necesario se instaurará un tratamiento sintomático.

Es posible que los síntomas de sobredosis no aparezcan inmediatamente después de la inyección.

En pacientes que muestren síntomas de intoxicación por toxina botulínica tipo A, (por ejemplo: una combinación de debilidad muscular, ptosis, diplopia, dificultad en la deglución y al hablar, o paresias de los músculos respiratorios), debe considerarse la posibilidad de hospitalización.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes relajantes musculares de acción periférica.

Código ATC: M03AX01.

El efecto farmacodinámico principal de la toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum* se debe a la denervación química del músculo en tratamiento. Este fenómeno, produce una reducción cuantificable del potencial de acción muscular compuesto, lo que provoca una disminución localizada, o una parálisis, de la actividad muscular.

La toxina botulínica tipo A es un relajante muscular que debilita temporalmente la actividad muscular. Después de la inyección, la toxina botulínica tipo A actúa bloqueando el transporte del neurotransmisor acetilcolina a través de la unión neuromuscular, localizada entre el final del nervio y la fibra muscular. El mecanismo de acción de la toxina botulínica tipo A implica cuatro fases principales, todas ellas deben funcionar correctamente para que la actividad se desarrolle. La acción resulta en una parada de la contracción muscular de los músculos diana. El efecto se mantiene durante periodos sostenidos hasta que la unión se recupera y la actividad muscular se reanuda.

### Datos clínicos

Durante el desarrollo clínico de Azzalure, se realizaron diferentes ensayos clínicos donde participaron más de 4500 pacientes y aproximadamente 3800 fueron expuestos a Azzalure.

#### *Líneas glabellares*

En los estudios clínicos, 2032 pacientes que presentaban líneas glabellares moderadas a graves, se trataron con la dosis recomendada de 50 unidades Speywood. Entre ellos, 305 fueron tratados con 50 unidades en dos estudios pivotaes de fase III, a doble ciego y controlados con placebo, y 1200 con 50 unidades en un estudio de fase III de dosis repetidas, abierto y a largo plazo. El resto de los pacientes se trataron en estudios de apoyo y de determinación de dosis.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la respuesta fue de 2 o 3 días después del tratamiento, observándose el efecto máximo el día 30. En ambos estudios pivotaes controlados con placebo de Fase III, las inyecciones de Azzalure redujeron significativamente la intensidad de las líneas glabellares hasta 4 meses después de la inyección. El efecto duró significativamente tras 5 meses en uno de los 2 estudios pivotaes.

Treinta días después de la inyección, la evaluación de los investigadores indicó que el 90% (273/305) de los pacientes respondió al tratamiento (no presentaba líneas glabellares o éstas eran leves en fruncimiento máximo), mientras que en el grupo que recibió placebo, la proporción fue del 3% (4/153). Cinco meses después de la inyección, el 17% (32/190) de los pacientes tratados con Azzalure continuaban respondiendo al tratamiento en comparación con el 1% (1/92) de los pacientes tratados con placebo en este estudio. La evaluación del propio paciente a los 30 días y en fruncimiento máximo indica un índice de respuesta del

82% (251/305) con Azzalure y del 6% (9/153) en el grupo que recibió placebo. En el estudio clínico pivotal de fase III en el que se llevó a cabo esta evaluación, la proporción de pacientes que, según la valoración del investigador, mostraron una mejoría de 2 grados en máximo fruncimiento fue del 77% (79/103).

Un subgrupo de 177 pacientes presentaba líneas glabellares moderadas o graves en reposo antes del tratamiento. La evaluación del investigador para este grupo de pacientes, 30 días después del tratamiento, indicó que el 71% (125/177) de los pacientes tratados con Azzalure respondieron al tratamiento frente al 10% (8/78) de los tratados con placebo.

El estudio abierto, con dosis repetidas y a largo plazo mostró que la mediana del tiempo hasta el inicio de la respuesta de 3 días se mantuvo en los sucesivos ciclos de tratamiento. Asimismo, se mantuvo, tras sucesivos ciclos, la tasa de respuesta en máximo fruncimiento determinada por el investigador en el día 30 (varió a lo largo de los 5 ciclos entre el 80% y el 91%). La tasa de respuesta en reposo en los sucesivos ciclos también fue coherente con los estudios de dosis única, con el 56%-74% de los pacientes tratados con Azzalure que respondieron 30 días después del tratamiento según la valoración de los investigadores.

### ***Líneas del canto lateral***

En los estudios clínicos, 308 pacientes que presentaban líneas del canto lateral en máxima sonrisa de moderadas a graves, se trataron en estudios a doble ciego con la dosis recomendada de 30 unidades Speywood en cada lado. De estos, 252 fueron tratados en un estudio de fase III a doble ciego controlado con placebo y 56 pacientes fueron tratados en un estudio de fase II doble ciego de determinación de dosis.

En el estudio en fase III, las inyecciones de Azzalure redujeron significativamente la gravedad de las líneas del canto lateral comparado con placebo ( $p \leq 0.001$ ) a las 4, 8 y 12 semanas (valorado en máxima sonrisa por los investigadores). Para la valoración de satisfacción de los pacientes con la apariencia de sus líneas del canto lateral, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre Azzalure y placebo ( $p \leq 0.010$ ) a favor de Azzalure a las 4, 8, 12 y 16 semanas.

La variable principal de eficacia fue a las 4 semanas después de la inyección: la evaluación de los investigadores mostró que un 47,2% (119/252) de los pacientes habían respondido al tratamiento (ausencia o leve presencia de líneas del canto lateral en máxima sonrisa) comparado con un 7,2% (6/83) de los pacientes tratados con placebo.

En un análisis post-hoc, en el mismo momento, 4 semanas después de la inyección, el 75% (189/252) de los pacientes tratados con Azzalure habían mejorado al menos 1 grado en máxima sonrisa en comparación con sólo el 19% (16/83) de los pacientes tratados con placebo.

Un total de 315 sujetos ingresaron en la fase de extensión abierta del estudio de fase III en el que podían ser tratados de forma concomitante para las líneas glabellares y las líneas del canto lateral. Los pacientes tratados con Azzalure en el doble-cego y fases abiertas de la Fase III recibieron una media de 3 tratamientos para las líneas del canto lateral. El intervalo medio entre las inyecciones para las líneas del canto lateral, que fue determinado en gran medida por el diseño del protocolo, osciló de 85 a 108 días. Los resultados mostraron que la eficacia se mantuvo con tratamientos repetidos durante el período de un año.

Los niveles de satisfacción de los pacientes en las semanas 4, 16 y 52 muestran que, después del primer tratamiento con Azzalure, 165/252 individuos (65,5%) estuvieron muy satisfechos o satisfechos con el aspecto de sus líneas del canto lateral.

En la semana 16, 4 semanas después de un segundo tratamiento con Azzalure para aquellos aleatorizados con Azzalure en la Parte A o el primer tratamiento para aquellos aleatorizados con placebo, la proporción de pacientes muy satisfechos o satisfechos fue 233/262 (89,0%). En la semana 52, cuando los individuos pudieron llegar hasta los cinco ciclos de tratamiento de Azzalure con el último siendo en la semana 48, la proporción de pacientes satisfechos/muy satisfechos fue 255/288 (84,7%).



Ninguno de los pacientes dieron positivo para anticuerpos para neutralizar la toxina después de recibir tratamientos repetidos con Azzalure de más de un año.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se prevé encontrar Azzalure en cantidades cuantificables en la sangre periférica tras la inyección i.m. de las dosis recomendadas. Por lo tanto, no se han realizado estudios farmacocinéticos con Azzalure.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios para la reproducción en ratas y conejos, a altas dosis se ha observado toxicidad materna grave asociada a pérdida en la implantación. A dosis entre 60 y 100 veces la recomendada en humanos (50 U) en ratas y conejos, respectivamente, no se observó toxicidad embriofetal. En ambas especies no se observaron efectos teratogénicos. A altas dosis se observó en ratas una reducción de la fertilidad en machos y hembras debida a una falta de emparejamiento provocada por la parálisis muscular.

En un estudio de toxicidad crónica realizado en ratas, no se observó toxicidad sistémica a dosis 75 veces mayores que las recomendadas para los humanos (50 U), divididas por igual entre los músculos de los glúteos derecho e izquierdo.

En los estudios de toxicidad aguda, crónica y tolerancia local en el lugar de inyección no se observaron reacciones adversas inusuales, locales o sistémicas, a dosis clínicamente relevantes.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Albúmina humana 200g/L

Lactosa monohidrato.

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### 6.3. Periodo de validez

2 años.

Solución reconstituida:

Una vez reconstituido, se ha demostrado una estabilidad química y física durante 24 horas entre 2-8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. En el caso que no se utilice de forma inmediata, el tiempo y las condiciones de almacenamiento una vez reconstituido, son de responsabilidad del usuario.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Los viales sin abrir de Azzalure pueden utilizarse tras una única exposición a temperaturas de hasta 25°C durante un máximo de 72 horas, transcurrido este tiempo, el vial sin abrir debe conservarse en una nevera (entre 2°C y 8°C) durante todo el periodo de validez.

No congelar.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial (vidrio tipo I) con polvo de 125 unidades Speywood, con un tapón (halobutilo) y un precinto (aluminio).

Envase con 1 o 2 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deben seguir estrictamente las instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

La reconstitución se debe realizar de acuerdo con las instrucciones de buenas prácticas, especialmente respetando las condiciones asépticas.

Azzalure se debe reconstituir con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%).

En la tabla de dilución a continuación, se indica la cantidad requerida de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) que se debe disponer en una jeringa para obtener una solución reconstituida transparente e incolora con las siguientes concentraciones:

Cantidad de disolvente añadido (solución de cloruro de sodio 0,9%) para un vial de 125 U	Dosis resultante
0,63 ml	10 U para 0,05 ml
1,25 ml	10 U para 0,1 ml

Para medir con exactitud los 0,63 ml o los 1,25 ml se utilizará una jeringa graduada en incrementos de 0,1 ml y 0,01 ml.

### RECOMENDACIONES PARA LA ELIMINACIÓN DE MATERIALES CONTAMINADOS

Inmediatamente después de su uso y antes de su eliminación, la solución de Azzalure reconstituida no utilizada (en el vial o en la jeringa) debe ser inactivada con 2 ml de solución de hipoclorito sódico diluida al 0,55 o al 1% (solución de Dakin).

Los viales, jeringas y materiales utilizados no se deben vaciar, sino que se deben depositar en contenedores adecuados y ser eliminados según los procedimientos locales establecidos.

### RECOMENDACIONES EN CASO DE ACCIDENTE DURANTE LA MANIPULACIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA

- Se debe limpiar cualquier resto de producto, bien con un material absorbente empapado en una solución de hipoclorito sódico (lejía) si se trata del polvo, bien con un material absorbente seco, si se trata del producto reconstituido.
- Las superficies contaminadas se deben limpiar con un material absorbente empapado en una solución de hipoclorito sódico (lejía) y luego secar.
- Si se rompe un vial, se debe proceder como se indica anteriormente, recogiendo con cuidado los fragmentos de cristal y limpiando el producto, evitando cortarse con los cristales rotos.
- Si el producto entra en contacto con la piel, lávese la zona afectada con una solución de hipoclorito sódico (lejía) y aclárese con abundante agua.
- Si el producto entra en contacto con los ojos, límpiense cuidadosamente con abundante agua o con una solución de limpieza oftálmica.
- Si el producto entra en contacto con una herida, corte o piel levantada, límpiense cuidadosamente con abundante agua y tome las medidas médicas oportunas según la dosis inyectada.

Se deberán seguir estrictamente estas instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ipsen Pharma, S.A.U. Gran Via de les Corts Catalanes 130-136. 08038, Barcelona - España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

71.300

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Agosto 2009

Fecha de la última renovación: Mayo 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

12/2025