SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azzalure, 125 Speywood-eenheden, poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Botulinetoxine type A * 10

Hoeveelheid komt overeen met 125 Speywood-eenheden (E) voor één injectieflacon.

**Clostridium botulinum*-toxine A hemagglutininecomplex

De Speywood-eenheden Azzalure zijn specifiek voor het preparaat en zijn niet uitwisselbaar met andere botulinetoxineproducten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azzalure is geïndiceerd voor de tijdelijke verbetering van het uiterlijk van matig ernstige tot ernstige

- glabellalijnen (de verticale lijntjes tussen de wenkbrauwen), die bij maximaal fronsen van het voorhoofd te zien zijn en/of
- laterale ooghoeklijnen (kraaienpootjes), die bij een maximale glimlach te zien zijn

bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar, wanneer de ernst van deze lijnen een belangrijke psychische invloed heeft op de patiënt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Botulinetoxine-eenheden zijn verschillend, afhankelijk van het geneesmiddel. De Speywood-eenheden Azzalure zijn specifiek voor het preparaat en zijn niet uitwisselbaar met andere botulinetoxineproducten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Azzalure bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is niet vastgesteld. Het gebruik van Azzalure wordt afgeraden bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening:

Azzalure mag alleen worden toegediend door een arts met de juiste kwalificaties, die ervaring heeft met deze behandeling en die beschikt over de benodigde apparatuur.

Eenmaal gereconstitueerd mag Azzalure alleen worden gebruikt voor de behandeling van één enkele patiënt, gedurende één enkele sessie.

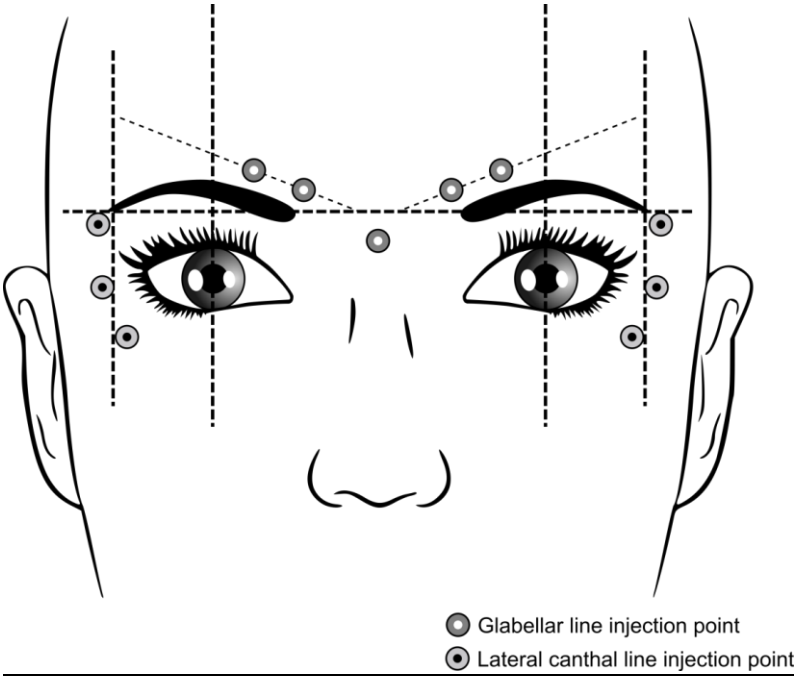
Voor instructies over hoe het product moet worden gereconstitueerd, zie rubriek 6.6.

Alle make-up verwijderen en de huid desinfecteren met een lokaal antisepticum.

De intramusculaire injecties moeten worden toegediend met gebruik van een steriele naald met een geschikte diameter (gauge).

Het behandelingsinterval wordt bepaald na beoordeling van de individuele reactie van de patiënt op de behandeling.
Het behandelingsinterval van Azzalure mag niet frequenter zijn dan om de 3 maanden.

De aanbevolen injectieplaatsen voor glabellalijnen en laterale ooghoeklijnen staan hieronder afgebeeld:



Glabellalijnen

De aanbevolen dosis is 50 Speywood-eenheden Azzalure, te verdelen over 5 injectieplaatsen. In elk van de 5 injectieplaatsen moeten intramusculair, loodrecht op de huid, 10 Speywood-eenheden worden toegediend: 2 injecties in elke *musculus corrugator* en één in de *musculus procerus* vlakbij de nasofrontale hoek, zoals hierboven wordt aangegeven:

De anatomische oriëntatiepunten kunnen makkelijker worden vastgesteld wanneer deze worden bekeken en gepalpeerd bij het maximale fronsen van het voorhoofd. Plaats voorafgaand aan de injectie de duim of wijsvinger stevig onder de rand van de oogkas om extravasatie onder de rand van de oogkas te voorkomen. De naald moet tijdens de injectie naar boven en mediaal wijzen. Om het risico op ptosis te verminderen, moeten injecties in de buurt van de *musculus levator palpebrae superioris* worden vermeden, met name bij patiënten met een goed ontwikkelde *musculus depressor supercilii*. Injecties in de *musculus corrugator*

moeten in het centrale deel van die spier plaatsvinden, minimaal 1 cm boven de rand van de oogkas.

In klinische studies werd een optimaal effect in glabellalijnen aangetoond tot 4 maanden na de injectie. Bij sommige patiënten was er nog steeds effect in maand 5 (zie rubriek 5.1).

Laterale ooghoeklijnen

De aanbevolen dosering per zijde is 30 Speywood-eenheden Azzalure, te verdelen over 3 injectieplaatsten. In elk van de 3 injectieplaatsen moeten intramusculair 10 Speywood-eenheden worden toegediend. De injecties moeten lateraal (hoek van 20-30°) ten opzichte van de huid en zeer oppervlakkig worden toegediend. Alle injectieplaatsen bevinden zich aan de buitenste rand van de *orbicularis oculi* spier en ver genoeg van de orbitale rand (ongeveer 1-2 cm), zoals in de afbeelding hierboven.

De anatomische oriëntatiepunten kunnen gemakkelijker geïdentificeerd worden indien waargenomen en gepalpeerd bij een maximale glimlach. Voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat de *zygomaticus major/minor* spieren worden geïnjecteerd om het lateraal hangen van de mond en een asymmetrische glimlach te voorkomen.

Algemene informatie

Als de behandeling faalt of een verminderd effect plaatsvindt na herhaalde injecties moeten andere behandelmethoden worden toegepast. Als de behandeling faalt na de eerste behandelsessie, kan de volgende aanpak worden overwogen:

- analyse van de oorzaken voor het falen, bijv. injectie in de verkeerde spieren, een onjuiste injectietechniek of de vorming van toxineneutraliserende antistoffen;
- herevaluatie van de relevantie van de behandeling met botulinetoxine A.

De veiligheid en werkzaamheid van herhaalde injecties Azzalure zijn onderzocht in glabellalijnen tot 24 maanden en tot 8 herhaalde behandelingscycli. Voor laterale ooghoeklijnen is dit onderzocht tot 12 maanden en tot 5 herhaalde behenadelingscycli.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- In geval van een infectie op de voorgestelde injectieplaatsen;
- In geval van myasthenia gravis, eaton-lambertsyndroom of amyotrofe laterale sclerose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat Azzalure wordt geïnjecteerd in een bloedvat.

Reeds bestaande neuromusculaire aandoeningen

Azzalure moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico of met klinische aanwijzingen voor duidelijk defecte neuromusculaire transmissie. Dergelijke patiënten kunnen een verhoogde gevoeligheid hebben voor middelen zoals Azzalure, wat kan resulteren in een overmatige spierzwakte.

Een injectie met Azzalure wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van dysfagie en aspiratie.

Lokale en verdere verspreiding van het toxine effect

Bij gebruik van botulinetoxine zijn in zeer zeldzame gevallen bijwerkingen gemeld, die mogelijk gerelateerd zijn aan de verspreiding van de effecten van het toxine naar plaatsen die zich niet in de onmiddellijke omgeving van de toedieningsplaats bevinden. Patiënten die met therapeutische doses worden behandeld, kunnen extreme spierzwakte ondervinden. Slik- en ademhalingsproblemen zijn ernstig en kunnen fataal aflopen.

Aan patiënten en zorgverleners moet worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich problemen met slikken, spreken of ademhalen voordoen.

De aanbevolen dosis en de frequentie van toediening van Azzalure mogen niet worden overschreden.

Het is van essentieel belang dat voorafgaand aan de toediening van Azzalure de anatomie van het gezicht van de patiënt wordt bestudeerd. Hierbij moet gelet worden op asymmetrie van het gezicht, ptosis, excessieve dermatochalasis, littekenvorming en eventuele veranderingen in deze anatomie als gevolg van eerdere chirurgische interventies.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Azzalure, wanneer de beoogde injectieplaatsen ontstoken zijn of wanneer de doelspieren overmatig verzwakt of geatrofieerd zijn.

Net als bij andere intramusculaire injecties wordt de behandeling met Azzalure niet aanbevolen bij patiënten met een verlengde bloedingstijd.

Droge ogen werden gemeld bij gebruik van Azzalure bij de behandeling van glabellalijnen en laterale canthuslijnen (zie rubriek 4.8). Verminderde traanproductie, verminderd knipperen met de ogen en aandoeningen van het hoornvlies kunnen voorkomen bij het gebruik van botulinetoxines, met inbegrip van Azzalure.

Vorming van antistoffen

Door injecties met een korter interval of met een hogere dosis kan het risico van vorming van antistoffen tegen botulinetoxine toenemen. Klinisch gezien kan de vorming van neutraliserende antistoffen de effectiviteit van een volgende behandeling verminderen.

De botulinetoxine-eenheden zijn niet uitwisselbaar tussen producten. De aanbevolen doses in Speywood-eenheden verschillen van andere botulinetoxinepreparaten.

Azzalure mag enkel gebruikt worden voor de behandeling van één enkele patiënt gedurende één enkele sessie. Ongebruikt opgelost product moet worden vernietigd zoals in rubriek 6.6 is aangegeven. Zowel voor de bereiding en toediening van het product als voor de deactivering en het vernietigen van de resterende ongebruikte oplossing moeten bijzondere voorzorgsmaatregelen worden genomen (zie rubriek 6.6).

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met Azzalure en aminoglycosiden of andere middelen die inwerken op de neuromusculaire overdracht (bijv. curare-achtige stoffen) mag alleen met de benodigde voorzichtigheid plaatsvinden, omdat het effect van botulinetoxine type A hierdoor kan worden versterkt.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er zijn geen andere klinisch significante interacties gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Azzalure dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt. Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van botulinetoxine type A bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren is bij hoge doses reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Azzalure wordt uitgescheiden in moedermelk. Het gebruik van Azzalure tijdens de lactatieperiode kan niet worden aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische data over het effect van Azzalure op de vruchtbaarheid. Er is geen bewijs van een direct effect van Azzalure op de vruchtbaarheid in dierstudies (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Azzalure heeft een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Als gevolg van het gebruik van dit geneesmiddel bestaat het risico van gelokaliseerde spierzwakte, visusstoornis of algemene zwakte (asthenie), waardoor tijdelijk het vermogen tot het besturen van voertuigen of het bedienen van machines kan worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

In verschillende klinische onderzoeken werden ongeveer 3800 patiënten aan Azzalure blootgesteld.

Gebaseerd op placebogecontroleerde klinische studies, was de hoeveelheid waargenomen bijwerkingen na de eerste injectie Azzalure 22,3 % voor de behandeling van glabellalijnen (16,6 % voor placebo) en 6,2 % voor de behandeling van laterale ooghoeklijnen (2,9% voor placebo). Deze bijwerkingen waren voornamelijk licht tot matig van aard en reversibel.

De meest frequent voorkomende gerelateerde bijwerkingen waren hoofdpijn en reacties op de injectieplaats voor glabellalijnen en hoofdpijn, reacties op de injectieplaats en ooglidoedeem voor laterale ooghoeklijnen. In het algemeen traden behandeling-/injectietechniek-gerelateerde reacties binnen de eerste week na de injectie op en waren deze van voorbijgaande aard.

Bij de volgende cycli nam de incidentie van de behandeling-/injectietechniek-gerelateerde reacties af. Bijwerkingen kunnen gerelateerd zijn aan de werkzame stof, de injectieprocedure, of een combinatie van beide.

Het veiligheidsprofiel van Azzalure voor gelijktijdige behandelijng van glabellalijnen en laterale ooghoeklijnen was onderzocht in het open-label gedeelte van de fase III studie; de aard en frequentie van bijwerkingen waren vergelijkbaar met wat was gevonden bij patiënten die waren behandeld voor één van de indicaties afzonderlijk.

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt ingedeeld:

Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voor glabellalijnen:

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Hoofdpijn Vaak Tijdelijke facialisparese (veroorzaakt door tijdelijke verlamming van gezichtsspieren proximaal ten opzichte van de injectieplaats, beschrijft voornamelijk parese van de wenkbrauw) Soms Duizeligheid
Oogaandoeningen	Vaak Asthenopie, ooglid ptosis, ooglidoedeem, toegenomen traanafscheiding, droge ogen, spiertrekkingen (trekken van spieren rondom de ogen) Soms Visusstoornissen, wazig zien, diplopie Zelden Stoornis van de oogbewegingen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms Pruritus, huiduitslag Zelden Urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Reacties op de injectieplaats (bijv. erythema, oedeem, irritatie, huiduitslag, pruritus, paresthesie, pijn, ongemak, een stekend gevoel en hematoom)
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms Overgevoeligheid

Voor laterale ooghoeklijnen:

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerkingen**
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Hoofdpijn, tijdelijke facialisparese (tijdelijke verlamming van gezichtsspieren proximaal ten opzichte van de injectieplaats)
Oogaandoeningen	Vaak Ooglidoedeem Ooglid ptosis Soms Droge ogen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Reacties op de injectieplaats (bijv. hematoom, pruritus en oedeem)

Zeer zelden zijn bijwerkingen als gevolg van de verspreiding van de toxine op afstand van de toedieningsplaats gemeld met botulinetoxine (overmatige spierzwakte, dysfagie, aspiratiepneumonie met in sommige gevallen een fatale afloop) (zie rubriek 4.4).

Post-marketing bevindingen

Systeem-/orgaanklassen	**Bijwerking**	**Frequentie**
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, vermoeidheid, griepachtige ziekte	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Niet bekend
Zenuwstelstelaandoeningen	Hypo-esthesie	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spieratrofie	Niet bekend

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.
Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bij excessieve doses botulinetoxine kan mogelijk worden verwacht dat het neuromusculaire zwakte veroorzaakt, met een verscheidenheid aan symptomen. Respiratoire ondersteuning kan noodzakelijk zijn wanneer excessieve doses paralyse van de ademhalingsspieren veroorzaken. In geval van overdosering moet de patiënt medisch worden gemonitord op symptomen van excessieve spierzwakte of spierverlamming. Indien nodig moet met symptomatische behandeling worden gestart.

Het is mogelijk dat de symptomen van overdosering zich niet onmiddellijk na een injectie manifesteren.

Opname in een ziekenhuis moet worden overwogen bij patiënten die symptomen van vergiftiging met botulinetoxine A vertonen (bijv. een combinatie van spierzwakte, ptosis, diplopie, problemen met slikken en spraak of verlamming van de ademhalingsspieren).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spierrelaxantia, perifeer werkend agens.
ATC-code: M03AX01

Het primaire farmacodynamische effect van *Clostridium botulinum*-toxine type A is het gevolg van chemische denervatie van de behandelde spier, resulterend in een meetbare afname van het samengestelde spieractiepotentiaal, wat een gelokaliseerde vermindering van de spieractiviteit of verlamming van de spier veroorzaakt.

Botulinetoxine type A is een spierverslapper die tijdelijk de spieractiviteit verzwakt. Na injectie blokkeert Botulinetoxine type A het transport van de neurotransmitter acetylcholine door de neuromusculaire junctie. Deze ligt tussen het zenuweinde en de spiervezel. Het werkingsmechanisme van Botulinetoxine type A omvat vier hoofdstadia, welke allemaal goed moeten functioneren om tot activiteit te leiden. De actie resulteert in het stoppen van de musculaire contractie van de betreffende spieren. Het effect blijft voor langdurige periodes, totdat de junctie is hersteld en de spieractiviteit terugkomt.

Klinische gegevens

Tijdens de klinische ontwikkeling van Azzalure werden in de verschillende klinische onderzoeken meer dan 4500 patiënten geïncludeerd, waarvan ongeveer 3800 patiënten werden blootgesteld aan Azzalure.

Glabellalijnen

In klinische studies werden 2032 patiënten met matige tot ernstige glabellalijnen behandeld met de aanbevolen dosis van 50 Speywood-eenheden. Hiervan werden 305 patiënten behandeld met 50 E in 2 pivotale fase III-, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies en 1200 patiënten met 50 E in een open-label langetermijn fase III- studie met herhaalde dosering. De overige patiënten werden behandeld in ondersteunende en dose-ranging studies.

De mediane tijd tot aanvang van de respons was 2 tot 3 dagen na de behandeling, waarbij het maximale effect op dag 30 werd waargenomen. Bij beide pivotale placebogecontroleerde fase III-studies werd na injecties van Azzalure een significante vermindering van de ernst van de glabellalijnen waargenomen tot een periode van 4 maanden. Dit resultaat was nog steeds significant aantoonbaar na 5 maanden in één van de twee pivotale studies.

Dertig dagen na injectie bleek uit de beoordeling van de onderzoekers dat 90 % (273/305) van de patiënten respons had op de behandeling (geen of lichte glabellalijnen bij een maximale frons), in vergelijking met 3 % (4/153) van de met een placebo behandelde patiënten. In de desbetreffende studie was er vijf maanden na de injecties nog steeds effect bij 17 % (32/190) van de patiënten behandeld met Azzalure in vergelijking met 1 % (1/92) in de placebogroep. De eigen beoordeling van de patiënten toonde bij maximale frons na 30 dagen een responspercentage van 82 % (251/305) aan onder Azzalure en 6 % (9/153) onder placebo. Naar het oordeel van de onderzoeker was het aandeel patiënten dat een verbetering van 2 graden bij maximale frons vertoonde 77 % (79/103), aangetoond in de ene pivotale fase III-studie waarin dit werd beoordeeld.

Een subgroep van 177 patiënten had voorafgaand aan de behandeling matige tot ernstige glabellalijnen bij rust. Bij de beoordeling van deze populatie door de onderzoekers, 30 dagen na de behandeling, werd 71 % (125/177) van de patiënten die met Azzalure werden behandeld als responders beschouwd, versus 10 % (8/78) van de met een placebo behandelde patiënten.

De langetermijn, open-labelstudie met herhaalde dosering toonde aan dat de mediane tijd tot aanvang van de respons van 3 dagen gehandhaafd bleef bij herhaalde doseringscycli. Het door de onderzoeker op dag 30 vastgestelde responderpercentage bij maximale frons werd bij herhaalde cycli gehandhaafd (over de 5 cycli variërend tussen 80 % en 91 %). Het responderpercentage in rust bij herhaling van de doseringscyclus was ook consistent met de studies met enkelvoudige dosering, waarbij 56 % tot 74 % van de met Azzalure behandelde patiënten 30 dagen na de behandeling door de onderzoekers als responders werd beschouwd.

Laterale ooghoeklijnen

In klinische studies zijn 308 patiënten behandeld die last hadden van milde tot ernstige laterale ooghoeklijnen bij maximale glimlach. Zij ontvingen de aanbevolen dosis van 30 Speywood-eenheden per zijde in dubbelblinde studies. Van deze patiënten werden 252 behandeld in een fase III dubbelblinde placebogecontroleerde studie en 56 patiënten werden behandeld in een dubbelblinde dose-ranging fase II studie.

In de fase III studie verminderden Azzalure injecties de ernst van de laterale ooghoeklijnen vergeleken met placebo ($p \leq 0{,}001$) na 4, 8 en 12 weken (beoordeeld bij maximale glimlach door de onderzoekers). Er was een significant verschil tussen Azzalure en placebo ($p \leq 0{,}010$) wat betreft de tevredenheid van de patiënt over de aanwezigheid van hun laterale ooghoeklijnen, in het voordeel van Azzalure na 4, 8, 12 en 16 weken.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was 4 weken na injectie: de beoordeling van de onderzoekers gaf aan dat 47,2 % (119/252) van de patiënten respons had op de behandeling (geen tot lichte laterale ooghoeklijnen bij een maximale glimlach), vergeleken met 7,2 % (6/83) van de met placebo behandelde patiënten.

In een post-hoc analyse, op het zelfde moment, 4 weken na injectie, had 75 % (189/252) van de met Azzalure behandelde patiënten minimaal 1 mate van verbetering bij maximale glimlach vergeleken met slechts 19% (16/83) van de met placebo behandelde patiënten.

In totaal hebben 315 patiënten deelgenomen aan het verlengde open-label gedeelte van de fase III studie waarbij de patiënten gelijktijdig behandeld konden worden voor laterale ooghoeklijnen en glabellalijnen.
Patiënten die behandeld waren met Azzalure in de dubbelblinde en open-label fases van de fase III studie, kregen gemiddeld 3 behandelingen voor laterale ooghoeklijnen. De gemiddelde interval tussen injecties voor laterale ooghoeklijnen, wat sterk afhankelijk was van het protocol, varieerde van 85 tot 108 dagen. De resultaten toonden dat de werkzaamheid in stand kan worden gehouden met herhaalde behandelingen gedurende een jaar.
De mate van tevredenheid van de patiënt na week 4, 16 en 52 laat zien dat na de eerste behandeling met Azzalure 165/252 patiënten (65,5 %) erg tevreden, dan wel tevreden zijn met de verschijning van hun laterale ooghoeklijnen.
In week 16, 4 weken na een tweede Azzalure-behandeling voor degenen die gerandomiseerd waren voor Azzalure in Deel A of 4 weken na de eerste behandeling voor degenen die gerandomiseerd waren voor placebo, was de verhouding van patiënten die erg tevreden of tevreden waren 233/262 (89,0 %). In week 52, wanneer patiënten tot 5 behandelingscycli Azzalure hadden ontvangen, waarvan de laatste behandeling in week 48, was de verhouding van patiënten die erg tevreden of tevreden waren 255/288 (84,7 %).

Geen van de patiënten testte positief for toxine-neutraliserende antistoffen na meerdere behandelingen Azzalure gedurende een jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Van Azzalure wordt niet verwacht dat het na intramusculaire injectie met de aanbevolen dosis in meetbare hoeveelheden in het perifere bloed voorkomt. Daarom is geen farmacokinetisch onderzoek verricht met Azzalure.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In reproductieonderzoek bij ratten en konijnen werd bij hoge doses ernstige maternale toxiciteit gerelateerd aan implantatieverlies waargenomen. Bij konijnen en ratten werd bij doses die corresponderen met respectievelijk 60 tot 100 maal de aanbevolen dosis voor de mens (50 eenheden) geen embryofoetale toxiciteit waargenomen. Bij deze diersoorten zijn geen teratogene effecten waargenomen. Bij ratten nam de fertiliteit van de mannetjes en vrouwtjes af door minder frequent paren als gevolg van spierverlamming bij hoge doses.

In een onderzoek naar chronische toxiciteit bij ratten werden geen aanwijzingen gevonden voor systemische toxiciteit bij doses die corresponderen met 75 maal de aanbevolen dosis voor de mens (50 eenheden), gelijkmatig verdeeld over de rechter en linker bilspier.

Bij onderzoek naar acute toxiciteit, chronische toxiciteit en lokale tolerantie op de plaats van injectie werden bij klinisch relevant dosisniveau geen ongebruikelijke lokale of systemische bijwerkingen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Humaan albumine 200 g/l.
Lactosemonohydraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Gereconstitueerde oplossing:
Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C. Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico op microbiële besmetting uitsluit.
Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden in gebruik en de bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).
Ongeopende injectieflacons van Azzalure kunnen gebruikt worden na een enkele blootstelling aan temperaturen tot 25°C gedurende 72 uur. Na deze periode dienen de ongeopende flacons bewaard te worden in een koelkast (2°C - 8°C) gedurende de houdbaarheidstermijn.
Niet in de vriezer bewaren.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

125 Speywood-eenheden in een poeder in een injectieflacon (type I glas) met een stop (halobutyl) en een verzegeling (aluminium).
Verpakkingen van 1 of 2 injectieflacon(s).
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering moeten strikt opgevolgd worden.

Reconstitutie moet op de juiste wijze plaatsvinden, in het bijzonder met betrekking tot asepsis.

Azzalure moet worden gereconstitueerd met een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Zoals aangegeven in de onderstaande oplossingstabel dient de gevraagde hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie in de spuit te worden opgetrokken om een gereconstitueerde heldere en kleurloze oplossing te verkrijgen in de volgende concentratie:

Hoeveelheid oplosmiddel toegevoegd (0,9% natriumchloride-oplossing) in een 125 E injectieflacon	Resulterende dosis
0,63 ml	10 E per 0,05 ml
1,25 ml	10 E per 0,1 ml

Het nauwkeurig afmeten van 0,63 ml of 1,25 ml kan worden bereikt met behulp van injectiespuiten met een schaalverdeling die is afgemeten met stappen van 0,1 ml en 0,01 ml.

AANBEVELINGEN VOOR HET VERNIETIGEN VAN BESMET MATERIAAL

Onmiddellijk na gebruik en vóór het vernietigen moet ongebruikte opgeloste Azzalure (in de injectieflacon of in de injectiespuit) worden gedeactiveerd met 2 ml verdunde natriumhypochlorietoplossing van 0,55 of 1 % (Dakin-oplossing).

Gebruikte injectieflacons, spuiten en materialen mogen niet worden leeggemaakt en moeten worden weggegooid in de hiervoor bedoelde containers en worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

AANBEVELINGEN VOOR HET GEVAL ZICH EEN INCIDENT VOORDOET BIJ HET HANTEREN VAN BOTULINETOXINE

- Gemorst product moet worden opgeveegd; in geval van poeder dient dit te gebeuren met absorberend materiaal geïmpregneerd met een oplossing van natriumhypochloriet (bleekmiddel), en in geval van opgelost product met droog, absorberend materiaal.
- De verontreinigde oppervlakken moeten worden gereinigd met behulp van absorberend materiaal dat is geïmpregneerd met een oplossing van natriumhypochloriet (bleekmiddel) en moeten daarna worden gedroogd.
- Als een injectieflacon is gebroken, ga dan te werk zoals hierboven is vermeld door het zorgvuldig verzamelen van de stukjes gebroken glas en het opvegen van het product, waarbij wordt voorkomen dat er sneetjes in de huid ontstaan.
- Indien het product in contact komt met de huid moet het aangetaste gebied met een oplossing van natriumhypochloriet (bleekmiddel) worden gewassen en daarna overvloedig met water worden gespoeld.
- Wanneer het product in contact komt met de ogen, spoel dan onmiddellijk en overvloedig met water of met een oplossing voor het spoelen van de ogen.
- Wanneer het product in contact komt met een wond, een snee of met beschadigde huid, spoel dan onmiddellijk en overvloedig met water en onderneem de juiste medische stappen overeenkomstig de geïnjecteerde dosis.

Deze instructies voor gebruik, verwerking en vernietiging moeten strikt worden opgevolgd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

IPSEN PHARMA
70 rue Balard
75015 Parijs
Frankrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 106065

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2010

Datum van laatste verlenging: 28 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4 : 22 december 2025