

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Botulinetoxine type A*

Hoeveelheid overeenkomend met 125 Speywood-eenheden (E) voor één flacon.

**Clostridium botulinum*-toxine A hemagglutininecomplex.

**De Speywood-eenheden van 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 (verticale lijntjes tussen de wenkbrauwen), die bij maximaal fronsen van het voorhoofd te zien zijn,
- laterale canthuslijnen (kraaienvoetjes), die te zien zijn bij maximaal lachen,

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van Azzalure is niet vastgesteld bij personen tot de leeftijd van 18 jaar. Azzalure is niet aanbevolen bij personen 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.

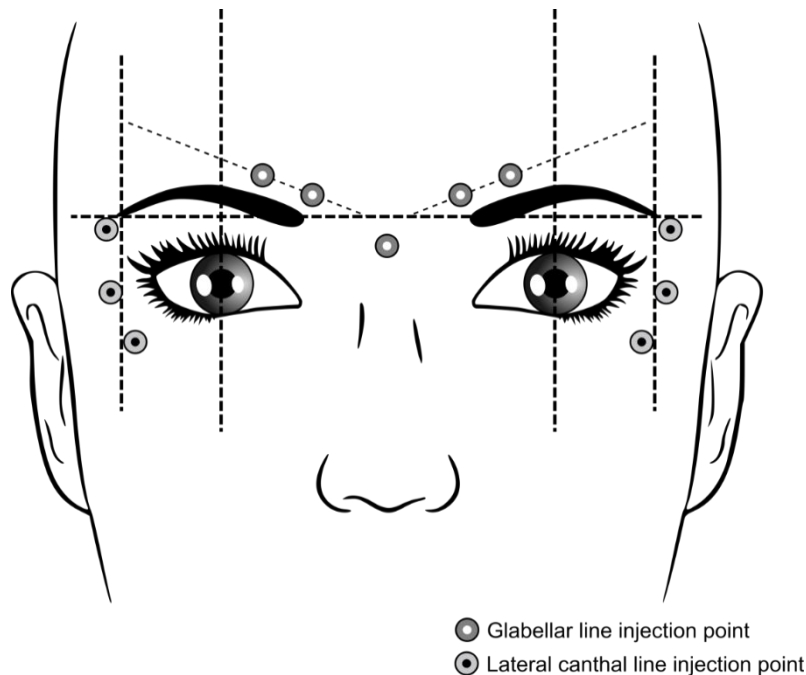
Voor instructies voor de reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

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

De intramusculaire injecties moeten worden toegediend door gebruik te maken van een steriele naald met geschikte dikte (Gauge).

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

De aanbevolen injectieplaatsen voor de glabellalijnen en de laterale canthuslijnen worden hieronder beschreven:



Glabellalijnen

De aanbevolen dosis is 50 Speywood-eenheden van Azzalure, te verdelen over 5 injectieplaatsen. In elk van de 5 injectieplaatsen moeten intramusculair, in een rechte hoek ten opzichte van 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 is 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 op de glabellalijnen aangetoond tot 4 maanden na de injectie. Bij sommige patiënten was er nog steeds effect op maand 5 (zie rubriek 5.1).

Laterale canthuslijnen

De aanbevolen dosis per zijde 30 Speywood-eenheden van Azzalure, te verdelen over 3 injectieplaatsen; 10 Speywood-eenheden moeten intramusculair toegediend worden in elke injectieplaats. De injectie moet lateraal (hoek van 20-30°) ten opzichte van de huid en zeer oppervlakkig worden toegediend. Alle injectieplaatsen moeten zich op het buitenste deel van de *musculus orbicularis oculi* bevinden en voldoende ver van de orbitale rand (ongeveer 1 - 2 cm), zoals hierboven afgebeeld.

De anatomische oriëntatiepunten kunnen makkelijker worden vastgesteld wanneer deze worden bekeken en gepalpeerd bij een maximale lach.

Er moet op worden gelet dat er niet in de *musculus zygomaticus major/minor* wordt geïnjecteerd om een lateraal afhangende mondhoek en een asymmetrische lach te vermijden.

Algemene informatie

In geval de behandeling faalt of een verminderd effect plaatsvindt na herhaalde injecties moeten andere behandelmethoden worden toegepast. In geval 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 toxineutraliserende antistoffen;
- herevaluatie van de relevantie van de behandeling met botulinetoxine A.

De werkzaamheid en de veiligheid van herhaalde injecties van Azzalure werden geëvalueerd gedurende 24 maanden en tot 8 herhaalde behandelingscycli in geval van glabellalijnen en gedurende 12 maanden en tot 5 herhaalde behandelingscycli in geval van laterale canthuslijnen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aanwezigheid van een infectie op de voorgestelde injectieplaatsen.
- Aanwezigheid van myasthenia gravis, Eaton-Lambertsyndroom of amyotrofe laterale sclerose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er moet op worden gelet dat Azzalure niet in een ader wordt geïnjecteerd.

Voorafbestaande neuromusculaire stoornissen

Azzalure moet met de benodigde 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.

Het injecteren van Azzalure wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van dysfagie en aspiratie.

Lokale en verre verspreiding van het toxine-effect

Bij gebruik van botulinetoxine zijn in zeer zeldzame gevallen bijwerkingen gemeld, die mogelijk gerelateerd zijn aan de verspreiding van het toxine op een afstand van de toedieningsplaats. Patiënten die met therapeutische doses worden behandeld, kunnen verergering van spierzwakte ondervinden. Slik- en ademhalingsproblemen zijn ernstig en kunnen leiden tot de dood.

Aan patiënten en zorgverleners moet worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich problemen met slikken, spreken of ademen 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 rekening worden gehouden met 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 zijn of atrofieren.

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 biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het lotnummer van het toegediende product duidelijk worden vastgelegd.

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 klinische significante interacties gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Azzalure dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. 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 gegevens beschikbaar over het effect van Azzalure op de vruchtbaarheid. In dieronderzoek was er geen bewijs van een direct effect van Azzalure op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Azzalure heeft een lichte of 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, een visusstoornis of asthenie waardoor tijdelijk het vermogen tot het besturen van voertuigen of het bedienen van machines kan worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Ongeveer 3800 patiënten werden blootgesteld aan Azzalure in de verschillende klinische studies.

Op basis van placebogecontroleerde klinische studies was de frequentie van de waargenomen bijwerkingen na de eerste injectie van Azzalure 22,3 % voor de behandeling van glabellalijnen (16,6 % voor placebo) en 6,2 % voor de behandeling van laterale canthuslijnen (2,9 % voor placebo). De meeste van deze bijwerkingen waren mild tot matig van ernst en reversibel.

De meest frequente bijwerkingen waren hoofdpijn en reacties op de injectieplaats voor glabellalijnen, en hoofdpijn, reacties op de injectieplaats en ooglidooedeem voor laterale canthuslijnen. Over het algemeen traden met de behandeling/injectietechniek-gerelateerde reacties op tijdens de eerste week na de injectie en ze waren meestal van voorbijgaande aard. De incidentie van de met behandeling/injectietechniek-gerelateerde reacties nam af bij herhaalde cycli. Bijwerkingen kunnen gerelateerd zijn aan de werkzame stof, de injectieprocedure of een combinatie van beide.

Het veiligheidsprofiel van Azzalure voor de gelijktijdige behandeling van glabellalijnen en laterale canthuslijnen werd geëvalueerd in het open-label deel van de fase III studie; de aard en de frequentie van de bijwerkingen waren vergelijkbaar met deze die waargenomen werden wanneer de patiënten behandeld werden voor de individuele indicaties.

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt ingedeeld:

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

Voor de glabellalijnen:

Zenuwstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Hoofdpijn <u>Vaak</u> Tijdelijke facialispares (te wijten aan tijdelijke pares van de faciale spieren proximaal ten opzichte van de injectieplaatsen, beschrijft voornamelijk pares van het voorhoofd) <u>Soms</u> Duizeligheid
Oogaandoeningen	<u>Vaak</u> Asthenopie, ooglidptosis, ooglidooedeem, toegenomen traanafscheiding, droge ogen, spiertrekkingen (trekken van spieren rondom de ogen) <u>Soms</u> Visuele beperking, wazig zien, diplopie <u>Zelden</u> Stoornis van de oogbewegingen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Soms</u> Pruritus, huiduitslag <u>Zelden</u> Urticaria

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Reacties op de injectieplaats (bijv. erythema, oedeem, irritatie, huiduitslag, pruritus, paresthesia, pijn, ongemak, een stekend gevoel en hematomen)
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Soms</u> Overgevoeligheid

Voor de laterale canthuslijnen:

Zenuwstelselaandoeningen	<u>Vaak</u> Hoofdpijn Tijdelijke facialisparese (tijdelijke parese van de faciale spieren proximaal ten opzichte van de injectieplaatsen)
Oogaandoeningen	<u>Vaak</u> Ooglidoedeem Ooglidptosis <u>Soms</u> Droge ogen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Vaak</u> Reacties op de injectieplaats (bijv. hematomen, pruritus en oedeem)

Zeer zelden werden met botulinetoxine bijwerkingen gerapporteerd (overmatige spierzwakte, dysfagie, aspiratie pneumonie met fataal gevolg in sommige gevallen) (zie rubriek 4.4), die het resultaat waren van de verspreiding van de effecten van het toxine naar plaatsen buiten de injectieplaats.

Post-marketing ervaringen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, vermoeidheid, griepachtige ziekte	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hypo-esthesie	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 een overdosis

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 een overdosis 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 spieractiepotaal, wat een gelokaliseerde vermindering van de spieractiviteit of verlamming van de spier veroorzaakt.

Botulinetoxine type A is een spierontspanner die de activiteit van de spieren tijdelijk verzwakt. Na injectie werkt botulinetoxine type A door het transport van de neurotransmitter acetylcholine te blokkeren in de neuromusculaire junctie, gelegen tussen het zenuwuiteinde en de spiervessel. Het werkingsmechanisme van botulinetoxine type A omvat vier belangrijke fasen, die allemaal goed moeten functioneren om activiteit op te wekken. De actie leidt tot het stoppen van de musculaire contractie van de beoogde spieren. Het effect houdt gedurende een lange periode aan tot de junctie is hersteld en de spieractiviteit herneemt.

Klinische gegevens

Tijdens de klinische ontwikkeling van Azzalure werden bij de verschillende klinische onderzoeken meer dan 4500 patiënten ingeschreven en ongeveer 3800 patiënten werden aan Azzalure blootgesteld.

Glabbellalijnen

In klinische studies werden 2032 patiënten met matige tot ernstige glabbellalijnen behandeld met de aanbevolen dosis van 50 Speywood-eenheden. Hieruit werden 305 patiënten behandeld met 50 E in 2 pivotale fase III dubbelblinde placebogecontroleerde klinische studies en 1200 patiënten met 50 E in open label lange termijn met herhaalde dosering fase III studies. De overige patiënten werden behandeld in onderhouds- en dose-ranging studies.

De mediane tijd tot aanvang van de reactie 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 glabbellalijnen 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 op de behandeling had gereageerd (geen of lichte glabbellalijnen 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 en dit in vergelijking met 1 % (1/92) bij 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 onderzoekende arts was de proportie aan patiënten die een verbetering van 2 graden bij maximale frons vertoonden 77 % (79/103), aangetoond in de pivotale studie die dit beoordeelde.

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 open label studie met herhaalde dosering op lange termijn toonde aan dat de mediane tijd tot aanvang van de reactie van 3 dagen werd gehandhaafd bij herhaalde doseringscycli. Het door de onderzoekende arts 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 single dosis studies, waarbij 56 % tot 74 % van de met Azzalure behandelde patiënten, 30 dagen na de behandeling door de onderzoekende artsen als responders werd beschouwd.

Laterale canthuslijnen

In dubbelblinde klinische studies werden 308 patiënten met matige tot ernstige laterale canthuslijnen bij maximale lach behandeld met de aanbevolen dosis van 30 Speywood-eenheden per kant. Hiervan werden 252 patiënten behandeld in een dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase III studie en werden 56 patiënten behandeld in een dubbelblinde, dosisbepalende Fase II studie.

In de fase III studie verminderden de injecties van Azzalure significant de ernst van de laterale canthuslijnen in vergelijking met placebo ($p \leq 0.001$) op 4, 8 en 12 weken (geëvalueerd door de onderzoekers bij maximale lach). Wat de tevredenheid van de personen over het uitzicht van hun laterale canthuslijnen betreft, bestond er een statistisch significant verschil tussen Azzalure en placebo ($p \leq 0.010$) in het voordeel van Azzalure op 4, 8, 12 en 16 weken.

Het primair werkzaamheidseindpunt was het resultaat verkregen 4 weken na de injectie: de beoordeling van de onderzoekers toonde aan dat 47,2% (119/252) van de patiënten op de behandeling had gereageerd (geen of lichte laterale canthuslijnen bij maximale lach), in vergelijking met 7,2% (6/83) van de patiënten die met placebo werden behandeld.

In een post-hoc analyse op hetzelfde tijdstip, d.i. 4 weken na de injectie, vertoonde 75% (189/252) van de patiënten behandeld met Azzalure een verbetering van minstens 1 graad bij maximale lach, in vergelijking met slechts 19% (16/83) van de personen behandeld met placebo.

In totaal 315 personen werden ingesloten in de open-label verlengingsfase van de Fase III studie waarin ze gelijktijdig voor laterale canthuslijnen en glabellalijnen konden behandeld worden.

De patiënten die behandeld werden met Azzalure in de dubbelblinde en open-label fasen van de Fase III studie kregen een mediaan aantal van 3 behandelingen voor laterale canthuslijnen. Het mediane interval tussen de injecties voor laterale canthuslijnen, dat grotendeels bepaald werd door de design van het protocol, varieerde van 85 tot 108 dagen. De resultaten toonden aan dat de werkzaamheid gehandhaafd bleef bij herhaalde behandelingen over de periode van een jaar.

De percentages tevredenheid van de patiënten op 4, 16 en 52 weken na de eerste behandeling met Azzalure toonden aan dat 165/252 personen (65,5%) zeer tevreden of tevreden waren over het uitzicht van hun laterale canthuslijnen.

In week 16, 4 weken na een tweede behandeling met Azzalure voor de patiënten die gerandomiseerd waren naar Azzalure in Deel A of na de eerste behandeling voor de patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo, bedroeg de proportie patiënten die zeer tevreden of tevreden waren, 233/262 (89,0%). In week 52, wanneer de personen tot 5 cycli van de behandeling met Azzalure konden gekregen hebben, waarbij de laatste behandeling werd ontvangen in week 48, bedroeg de proportie zeer tevreden/tevreden personen 255/288 (84,7%).

Geen van de patiënten testte positief op toxine-neutraliserende antistoffen na herhaalde behandelingen met Azzalure over een periode van 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 embryofetale 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 spierverslaving 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:

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8°C.

Vanuit microbiologisch standpunt, moet het product onmiddellijk gebruikt worden, tenzij er bij de reconstitutiemethode rekening gehouden werd met de risico's van microbiële besmetting.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijd en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

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-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie. Volgens de onderstaande verdunningstabel moet de vereiste hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie opgetrokken worden in een spuit om een gereconstitueerde heldere en kleurloze oplossing te verkrijgen aan de volgende concentratie:

Hoeveelheid oplosmiddel (0,9% natriumchloride oplossing) toegevoegd aan een flacon van 125 E	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 spuiten, onderverdeeld in stapjes van 0,1 ml en 0,01 ml.

AANBEVELINGEN VOOR HET Vernietigen van besmet materiaal

Onmiddellijk na gebruik en vooraleer weg te gooien, 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 met absorberend materiaal geïmpregneerd met een oplossing van natriumhypochloriet (bleekmiddel), of 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 de aangetaste zone 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 wonde, 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 verwijdering moeten strikt worden opgevolgd.

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

IPSEN PHARMA
70 rue Balard
75015 Parijs
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE337653

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2009

Datum van laatste verlenging: 22 mei 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 07/2025