

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azzalure, 10 Speywood-eenheden/0,05ml, poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Botulinetoxine type A * 10 Speywood-eenheden ** 0,05 ml gereconstitueerde oplossing
Injectieflacon met 125 eenheden

**Clostridium botulinum*-toxine A hemagglutininecomplex

**Een Speywood-eenheid (E) wordt gedefinieerd als de mediane letale peritoneale dosis bij muizen (LD50).

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

Voor een 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 het fronsen van het voorhoofd 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

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

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.

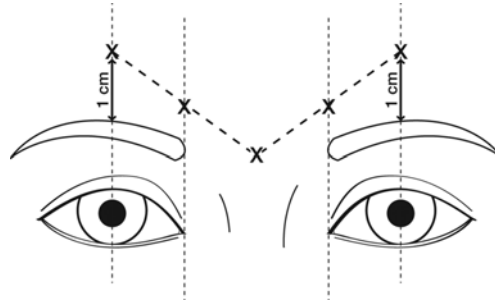
Eenmaal gereconstitueerd mag Azzalure alleen worden gebruikt voor de behandeling van één enkele patiënt, gedurende één enkele sessie.

Voorafgaand aan de injectie moet het product worden gereconstitueerd, waarvoor in rubriek 6.6 instructies worden gegeven.

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

De intramusculaire injecties moeten in een rechte hoek ten opzichte van de huid worden toegediend, waarbij gebruik wordt gemaakt van een steriele naald van 29-30 gauge.

De aanbevolen dosis is 50 Speywood-eenheden (0,25 ml gereconstitueerde oplossing) Azzalure, te verdelen over 5 injectieplaatsen. In elk van de 5 injectieplaatsen moeten intramusculair 10 Speywood-eenheden (0,05 ml gereconstitueerde oplossing) worden toegediend: 2 injecties in elke *musculus corrugator* en één in de *musculus procerus* vlakbij de nasofrontale hoek, zoals hieronder 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.

Het behandelingsinterval wordt bepaald na beoordeling van de individuele reactie van de patiënt op de behandeling. In klinische studies werd een optimaal effect aangetoond tot 4 maanden na de injectie. Bij sommige patiënten was er nog steeds effect in maand 5 (zie rubriek 5.1). Het behandelingsinterval mag niet frequenter zijn dan om de 3 maanden.

Als de behandeling faalt of een verminderd effect plaatsvindt na herhaalde injecties moeten andere behandelmethoden worden toegepast. Als de behandeling faalt na de eerste behandelingsessie, 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.

Gebruik bij kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van Azzalure zijn bij personen jonger dan 18 jaar niet aangetoond.

4.3 Contra-indicaties

Azzalure is gecontra-indiceerd:

- bij personen met een bekende overgevoeligheid voor botulinetoxine A of voor één van de hulpstoffen van dit preparaat;
- 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

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.

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.

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

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 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.

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.

Het effect van het toedienen van verschillende botulineneurotoxinen tijdens de duur van de behandeling met Azzalure is niet bekend en moet worden vermeden.

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).

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 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.

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

Als gevolg van het gebruik van dit geneesmiddel bestaat het risico van gelokaliseerde spierzwakte of een visusstoornis, 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 meer dan 1900 patiënten aan Azzalure blootgesteld.

In pivotale klinische onderzoeken zijn meer dan 1500 patiënten met matige tot ernstige glabellalijnen behandeld met de aanbevolen dosis van 50 eenheden in dubbelblinde, placebogecontroleerde studies en in open-label langetermijnstudies.

In pivotale dubbelblinde, placebogecontroleerde monodosistudies merkte 22,3 % van de patiënten die met de aanbevolen dosis Azzalure (50 eenheden) werden behandeld en 16,6 % van de patiënten die met een placebo werden behandeld een bijwerking op die gerelateerd was aan de behandeling, aan de injectietechniek of aan beide. In de langetermijn open-label fase III-studie, waarbij patiënten meerdere injectiecycli ontvingen, ondervond 26 % van de patiënten na de eerste injectie minimaal één gerelateerde bijwerking. Bij de volgende cycli nam de incidentie van de behandeling-/injectietechniek-gerelateerde reacties af.

De meest frequent voorkomende gerelateerde bijwerkingen waren hoofdpijn en reacties op de injectieplaats. Over het algemeen treden behandeling-/injectietechniek-gerelateerde reacties binnen de eerste week na de injectie op en zijn deze van voorbijgaande aard. De meeste van deze gerapporteerde bijwerkingen waren licht tot matig van aard en reversibel.

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).

Zenuwstelselaandoeningen	<u>Ze</u> er vaak Hoofdpijn <u>V</u> aak Facialisparese (beschrijft voornamelijk parese van de wenkbrauw) <u>S</u> oms Duizeligheid
--------------------------	--

Oogaandoeningen	<u>Vaak</u> Asthenopie, ptosis, ooglidoedeem, toegenomen traanafscheiding, droge ogen, spiertrekkingen (trekken van spieren rondom de ogen) <u>Soms</u> Visusstoornissen, 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, paresthesie, pijn, ongemak, een stekend gevoel en blauwe plekken)
Immuunsysteem-aandoeningen	<u>Soms</u> Overgevoeligheid

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

4.9 Overdosering

Tijdens klinisch onderzoek zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

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

Klinische gegevens

Tijdens de klinische ontwikkeling van Azzalure werden in de verschillende klinische onderzoeken meer dan 2600 patiënten geïncludeerd.

In klinische studies werden 1907 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. In geen van de klinische eindpunten werd een objectieve evaluatie van de psychische invloed opgenomen.

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 vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Gereconstitueerde oplossing:

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is echter aangetoond gedurende 4 uur bij 2°C tot 8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, 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 0,63 ml natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie. Dit geeft een heldere oplossing met als werkzaam bestanddeel 125 Speywood-eenheden bij een concentratie van 10 eenheden per 0,05 ml gereconstitueerde oplossing.

Het nauwkeurig afmeten van 0,63 ml kan worden bereikt met behulp van insulinespuiten van 1 ml. Deze zijn per 0,1 ml en 0,01 ml onderverdeeld in een spuit van 1 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 Biopharm Limited
Ash Road
Wrexham Industrial Estate
Wrexham
LL13 9UF

Verenigd Koninkrijk

Voor inlichtingen en correspondentie in Nederland:
Galderma Nederland
Avelingen-West 3
4202 MS Gorinchem

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

RVG 106065

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

28 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening: betreft rubriek 4.4 en 4.8 23 juli 2010