

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NeuroBloc 5.000 eenheden/ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 5.000 eenheden Botulinetoxine, Type B.

Elke injectieflacon van 0,5 ml bevat 2.500 eenheden Botulinetoxine, Type B.

Elke injectieflacon van 1,0 ml bevat 5.000 eenheden Botulinetoxine, Type B.

Elke injectieflacon van 2,0 ml bevat 10.000 eenheden Botulinetoxine, Type B.

Geproduceerd in *Clostridium Botulinum* Serotype B (bonenstam) cellen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze tot bleekgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NeuroBloc is geïndiceerd voor de behandeling van cervicale dystonie (torticollis) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

NeuroBloc mag alleen worden toegediend door een arts die bekend is en ervaring heeft met de behandeling van cervicale dystonie en het gebruik van botulinetoxinen.

Uitsluitend voor gebruik in het ziekenhuis.

Dosering

De aanvangsdosis is 10.000 eenheden en dient verdeeld te worden over de twee tot vier meest aangetaste spieren. Gegevens uit klinische onderzoeken wijzen erop dat de werkzaamheid dosisafhankelijk is, maar omdat deze trials niet op het maken van een vergelijking waren gericht, laten ze geen significant verschil tussen 5.000 E en 10.000 E zien. Daarom mag ook worden overwogen een aanvangsdosis van 5.000 E te geven, maar bij een dosis van 10.000 E is wellicht de kans groter dat de patiënt er klinisch voordeel bij heeft.

Injecties dienen zo nodig herhaald te worden om een goede werking te behouden en de pijn te minimaliseren. Bij langlopende klinische studies was de gemiddelde doseringsfrequentie ongeveer om de 12 weken; dit kan echter van persoon tot persoon variëren en een deel van de patiënten behield in vergelijking met de uitgangswaarde een significante verbetering gedurende 16 weken of langer. De doseringsfrequentie dient daarom aangepast te worden gebaseerd op de klinische beoordeling/respons van een individuele patiënt.

Voor patiënten met verminderde spiermassa dient de dosis aan de behoefte van de individuele patiënt te worden aangepast.

De sterkte van dit geneesmiddel wordt uitgedrukt in NeuroBloc 5.000 E/ml. Deze eenheden zijn niet onderling uitwisselbaar met de eenheden die worden gebruikt om de sterkte van andere botulinetoxinepreparaten uit te drukken (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Bij oudere mensen ≥ 65 jaar is dosisaanpassing niet nodig.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er zijn geen onderzoeken gedaan bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornis. De farmacologische kenmerken geven echter geen indicatie dat de dosis moet worden aangepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van NeuroBloc bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

NeuroBloc mag alleen door middel van intramusculaire injectie worden toegediend. Er moet in het bijzonder voor worden opgepast dat het niet in een bloedvat wordt geïnjecteerd.

De aanvangsdosis van 10.000 E dient te worden verdeeld over de twee tot vier meest aangepaste spieren.

Om verdeling van de totale dosis over een aantal injecties mogelijk te maken kan NeuroBloc worden verdund met een natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) en kan de oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Aan patiënten van wie bekend is dat ze neuromusculaire ziekten (bijv. amyotrofische laterale sclerose of perifere neuropathie) of bekende neuromusculaire junctiestoornissen hebben (bijv. myasthenia gravis of syndroom van Eaton-Lambert), mag geen NeuroBloc gegeven worden.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

NeuroBloc wordt uitsluitend aanbevolen voor intramusculaire toediening.

De veiligheid van NeuroBloc buiten de goedgekeurde indicatie is niet vastgesteld. Deze waarschuwing omvat gebruik bij kinderen en voor elke andere indicatie dan cervicale dystonie. De risico's, die overlijden kunnen omvatten, kunnen zwaarder wegen dan de mogelijke voordelen.

Seroconversie

Zoals met veel biologische/biotechnologische eiwitten die worden gebruikt als therapeutische middelen, kan bij sommige patiënten herhaalde toediening van NeuroBloc gepaard gaan met de ontwikkeling van antilichamen tegen botulinetoxine Type B. Immunogeniciteitsgegevens uit drie langlopende klinische studies geven aan dat ongeveer één derde van patiënten antilichamen ontwikkelt, zoals bepaald door middel van de muisneutralisatie- of protectie-analyse, afhankelijk van de duur van de blootstelling (zie rubriek 5.1).

Een onderzoek naar de consequentie van seroconversie toonde aan dat de aanwezigheid van antilichamen niet synoniem was aan een verlies van klinische respons en geen invloed had op het algemene veiligheidsprofiel. De klinische relevantie van de aanwezigheid van antilichamen, bepaald door middel van de muisneutralisatie- of protectie-analyse, is echter niet zeker.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die stollingsstoornissen hebben of anticoagulantia krijgen.

Verspreiding van toxine-effect

Er zijn op afstand van de toedieningsplaats neuromusculaire effecten gemeld gerelateerd aan verspreiding van toxine (zie rubriek 4.8). Deze omvatten dysfagie en ademhalingsproblemen.

Reeds bestaande neuromusculaire stoornissen

Patiënten behandeld met therapeutische doses kunnen verergering van spierzwakte ondervinden. Patiënten met neuromusculaire stoornissen kunnen een verhoogd risico lopen van klinisch significante effecten met inbegrip van ernstige dysfagie en aantasting van de ademhaling na standaarddoses NeuroBloc (zie rubriek 4.3).

Er zijn spontane meldingen van dysfagie, aspiratiepneumonie en/of potentieel fatale aandoening van de luchtwegen na behandeling met Botulinetoxine Type A/B geweest.

Kinderen (niet-goedgekeurd gebruik) en patiënten met onderliggende neuromusculaire aandoeningen, waaronder slikproblemen, hebben een verhoogd risico op deze bijwerkingen. Bij patiënten met neuromusculaire aandoeningen of een voorgeschiedenis van dysfagie en aspiratie dienen botulinetoxinen alleen in een experimentele setting onder strikt medisch toezicht te worden gebruikt.

Na behandeling met NeuroBloc moeten alle patiënten en verzorgers worden geïnstrueerd in geval van ademhalingsproblemen, verstikking of elke nieuw optredende dysfagie of verergering hiervan medische hulp in te roepen.

Dysfagie is gemeld na injectie op andere plaatsen dan de halsmusculatuur.

Ontbreken van onderlinge uitwisselbaarheid tussen botulinetoxineproducten

De aanvangsdosis van 10.000 E (of 5.000 E) is alleen relevant voor NeuroBloc (Botulinetoxine Type B). Deze dosiseenheden zijn uitsluitend specifiek voor NeuroBloc en zijn niet relevant voor preparaten van Botulinetoxine Type A. De doseringsaanbevelingen in eenheden voor Botulinetoxine Type A zijn significant lager dan die voor NeuroBloc, en toediening van Botulinetoxine Type A in de voor NeuroBloc aanbevolen dosering in eenheden kan systemische toxiciteit veroorzaken en levensbedreigende klinische gevolgen hebben.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van het gelijktijdig toedienen van verschillende serotypen van botulineneurotoxine is niet bekend. Bij klinische onderzoeken werd NeuroBloc echter 16 weken na het injecteren van Botulinetoxine Type A toegediend.

Het samen toedienen van NeuroBloc en aminoglycosiden of werkzame stoffen die inwerken op de neuromusculaire overdracht (bijv. curare-achtige verbindingen) mag slechts met terughoudendheid overwogen worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dierreproductiestudies hebben onvoldoende resultaten opgeleverd over de effecten op de zwangerschap en embryonale/foetale ontwikkeling. Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. NeuroBloc mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met Botulinetoxine Type B noodzakelijk maakt (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of Botulinetoxine Type B in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van Botulinetoxine Type B in melk is nog niet in dieren onderzocht. Men dient te besluiten om door te gaan / te stoppen met het geven van borstvoeding of om door te gaan / te stoppen met het gebruik van NeuroBloc rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor de baby en het voordeel van het gebruik van NeuroBloc voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken gedaan naar vruchtbaarheid en het is niet bekend of NeuroBloc het reproductievermogen kan beïnvloeden.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. NeuroBloc kan het rijden of het vermogen machines te bedienen beïnvloeden bij bijwerkingen zoals spierzwakte en oogaandoeningen (wazig zien, ooglidptose).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen in verband met behandeling met NeuroBloc waren een droge mond, dysfagie, dyspepsie en pijn op de injectieplek.

Er zijn bijwerkingen gemeld in verband met verspreiding van de toxine op afstand van de toedieningsplek: versterkte spierzwakte, dysfagie, dyspneu, aspiratiepneumonie met in sommige gevallen een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen die bij alle klinische onderzoeken werden gezien staan hieronder vermeld, gerangschikt naar MedDRA-systeem/orgaanklassen en dalend in frequentie, die als volgt gedefinieerd wordt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	droge mond, hoofdpijn	torticollis (verslechtering ten opzichte van de uitgangssituatie), smaakverandering
Oogaandoeningen		wazig zien
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		dysfonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	dysfagie	dyspepsie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		myasthenie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pijn op de injectieplaats	nekpijn influenza-achtige ziekte

Evenals bij Botulinetoxine Type A kunnen in sommige perifere spieren elektrofysiologische zenuwtrekkingen optreden die niet samenhangen met klinische zwakte of andere elektrofysiologische afwijkingen.

Ervaring na het in de handel brengen:

Er zijn bijwerkingen gemeld op afstand van de toedieningsplaats gerelateerd aan verspreiding van toxine (verergerde spierzwakte, dysfagie, dyspneu, aspiratiepneumonie met in sommige gevallen fatale afloop) (zie rubriek 4.4)

Na het op de markt brengen zijn de volgende effecten ook gemeld: abnormale accommodatie, droge ogen, ptose, braken, obstipatie, griepachtige verschijnselen en asthenie, angio-oedeem, uitslag, urticaria en pruritus.

De beschikbare rapporten geven aan dat het product bij pediatrische patiënten is gebruikt. De kans is groter dat casussen bij kinderen ernstig zijn (40%) in vergelijking met die bij volwassenen en oudere mensen (12%), mogelijk als gevolg van het gebruik van een ongeschikt hoge dosering voor het kind (zie rubriek 4.9).

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

GevalLEN van overdosering (sommige met symptomen van systemische toxiciteit) zijn gerapporteerd. In het geval van overdosering dienen algemene medische ondersteunende maatregelen te worden genomen. Doses tot 15.000 E hebben soms bij volwassenen geleid tot klinisch significante systemische toxiciteit. Bij een klinisch vermoeden van botulisme kan ziekenhuisopname van de patiënt nodig zijn voor controle op de ademhalingsfunctie (beginnende ademhalingsstilstand).

In het geval van overdosering of een injectie in een spier die gewoonlijk de cervicale dystonie compenseert, is er een kans dat de dystonie erger wordt. Zoals dat ook voor andere botulinetoxinen geldt, zal na verloop van tijd spontaan herstel optreden.

Gebruik bij kinderen (niet goedgekeurd): bij kinderen is klinisch significante systemische toxiciteit opgetreden bij doses die zijn goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten. Het risico van spreiding van het effect is groter dan bij volwassenen en vaker ernstig. Dit kan het gevolg zijn van de hoge doseringen die gewoonlijk worden gebruikt bij deze patiënten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierrelaxans, perifeer werkende agentia, ATC-code: M03AX 01.

Werkingsmechanisme

NeuroBloc is een neuromusculaire blokkerende stof. Het werkingsmechanisme van NeuroBloc bij het blokkeren van neuromusculaire geleiding vindt plaats in drie stappen:

1. Extracellulair binding van de toxine aan bepaalde acceptoren op motorische zenuwuiteinden
2. Het opnemen en vrijmaken van de toxine in het cytosol van de zenuwuiteinden
3. Remming van het vrijmaken van acetylcholine vanuit zenuwuiteinden op de neuromusculaire junctie

Wanneer NeuroBloc rechtstreeks in een spier gespoten wordt, veroorzaakt het een gelokaliseerde verlamming, die geleidelijk aan weer verdwijnt. Het mechanisme waardoor de spierverslamming geleidelijk aan ongedaan gemaakt wordt, is nog steeds onbekend maar zou met de intraneuronale omzetting van de aangetaste proteïne en/of het ontstaan van het zenuwuiteinde samen kunnen hangen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er is een serie klinische studies uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van NeuroBloc bij de behandeling van cervicale dystonie te evalueren. Deze studies hebben de werkzaamheid van NeuroBloc aangetoond bij zowel patiënten die niet eerder zijn behandeld als patiënten die eerder zijn behandeld met botulinetoxine A, inclusief de patiënten die werden gezien als klinisch resistent tegen botulinetoxine A.

Er zijn twee gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken in fase III verricht bij patiënten met cervicale dystonie. Aan beide onderzoeken namen volwassen patiënten (≥ 18 jaar) deel die in het verleden met Botulinetoxine Type A werden behandeld. Aan het eerste onderzoek namen patiënten deel die klinisch resistent waren tegen type A toxine (niet-reagerend op A), bevestigd door een Frontalis Type A test. Aan het tweede onderzoek namen patiënten deel die blijvend reageerden op type A toxine (reagerend op A). In het eerste onderzoek kregen de patiënten

die resistent waren tegen type A (niet-reagerend op A) gerandomiseerd placebo of 10.000 E NeuroBloc en in het tweede onderzoek kregen de patiënten die reageerden op type A toxine (reagerend op A) gerandomiseerd placebo, 5.000 E of 10.000 E toxine. Het geneesmiddel werd in één keer geïnjecteerd in 2 tot 4 van de volgende spieren: m. splenius capitis, m. sternocleidomastoideus, m. levator scapulae, m. trapezius, m. semispinalis capitis en m. scalenus. De totale dosis werd verdeeld over de gekozen spieren en er werden 1 tot 5 injecties per spier toegediend. Er namen 77 proefpersonen deel aan het eerste onderzoek en 109 proefpersonen aan het tweede. Evaluatie van de patiënten vond gedurende 16 weken na de injectie plaats.

De primaire mate van doeltreffendheid voor beide onderzoeken was de totale score van de TWSTRS (gebied van mogelijke scores is 0 - 87) gedurende week 4. De secundaire eindpunten omvatten de visuele analoge schalen (VAS) om het algemene oordeel over de verandering door de patiënt en het algemene oordeel over de verandering door de arts te meten, beide vanaf de uitgangssituatie tot week 4. Op deze schalen betekent een score van 50: geen verandering, 0: veel slechter, en 100: veel beter. De resultaten van de vergelijkingen tussen de variabelen van de primaire en de secundaire werkzaamheid zijn samengevat in tabel 1. Een analyse van de subschalen van de TWSTRS liet een significante uitwerking zien op de ernst van de cervicale dystonie en de daarmee geassocieerde pijn en invaliditeit.

Tabel 1 Werkzaamheidsresultaten NeuroBloc-onderzoeken fase III					
Bepalingen	ONDERZOEK 1 (Patiënten resistent tegen A)		ONDERZOEK 2 (Patiënten reagerend op A)		
	Placebo	10.000 E	Placebo	5.000 E	10.000 E
	n = 38	n = 39	n = 36	n = 36	n = 37
TWSTRS Totaal					
Gemiddelde bij Uitgangssituatie	51,2	52,8	43,6	46,4	46,9
Gemiddelde bij Week 4	49,2	41,8	39,3	37,1	35,2
Verandering t.o.v. Uitgangssituatie	-2,0	-11,1	-4,3	-9,3	-11,7
P-Waarde*		0,0001		0,0115	0,0004
Patiëntenscore					
Gemiddelde bij Week 4	39,5	60,2	43,6	60,6	64,6
P-Waarde*		0,0001		0,0010	0,0001
Artsenscore					
Gemiddelde bij Week 4	47,9	60,6	52,0	65,3	64,2
P-waarde*		0,0001		0,0011	0,0038

* Analyse van covariantie, tweezijdige testen, $\alpha = 0,05$

Er werd een nader gerandomiseerd dubbelblind onderzoek in meerdere centra verricht om bij patiënten met cervicale dystonie die niet eerder met een botulinetoxineproduct zijn behandeld de werkzaamheid van NeuroBloc (10.000 E) te vergelijken met die van botulinetoxine type A (150 E). De primaire werkzaamheidsbeoordeling was de totale score op de TWSTRS en secundaire werkzaamheidsbeoordelingen behelsden een VAS-evaluatie van de verandering, door de patiënt en onderzoeker, uitgevoerd 4, 8 en 12 weken na behandeling. Het onderzoek voldeed aan de vooraf gedefinieerde criteria voor non-inferioriteit van NeuroBloc in vergelijking met botulinetoxine A, zowel in termen van gemiddelde totale score op de TWSTRS na week 4 na eerste en tweede behandelingssessies, als in termen van de duur van het effect.

De non-inferioriteit van NeuroBloc ten opzichte van botulinetoxine A, werd bovendien ondersteund door een responderanalyse waarbij vergelijkbare percentages proefpersonen een verbetering van de TWSTRS-score liet zien in week 4 van sessie 1 (86% NeuroBloc en 85% Botox), en een vergelijkbaar aantal proefpersonen die minimaal een 20% daling vanaf de uitgangssituatie lieten zien in de TWSTRS-score in week 4 van sessie 1 (51% NeuroBloc, 47% Botox).

Verdere klinische onderzoeken en open-label vervolgonderzoeken lieten zien dat personen gedurende langere periodes kunnen blijven reageren op NeuroBloc, waarbij sommige personen meer dan 14 behandelingssessies ontvingen gedurende een periode van meer dan 3,5 jaar. Naast verbeterde functie, zoals aangetoond door een reductie in de totale score op TWSTRS, ging behandeling met NeuroBloc ook gepaard met een significante reductie in TWSTRS- en VAS-pijnscores bij elke behandelingssessie na week 4, 8 en 12 in vergelijking met de uitgangswaarde. In deze onderzoeken was de gemiddelde doseringsfrequentie ongeveer om de 12 weken.

De immunogeniciteit van NeuroBloc is in twee klinische onderzoeken en een open-label vervolgonderzoek geëvalueerd. De aanwezigheid van antilichamen in deze onderzoeken werd bepaald met behulp van de muisprotectie-analyse (ook bekend als de muisneutralisatie-analyse MNA).

Immunogeniciteitsgegevens uit drie langlopende klinische onderzoeken geven aan dat ongeveer één derde van patiënten antilichamen ontwikkelt, zoals bepaald door de muisneutralisatie/muisprotectie-analyse, afhankelijk van de duur van de blootstelling. Deze onderzoeken toonden specifiek ongeveer 19-25% seroconverteerde personen aan binnen 18 maanden na aanvang van de behandeling, hetgeen toenam tot ongeveer 33-44% met maximaal 45 maanden behandeling. Een onderzoek naar de consequentie van seroconversie toonde aan dat de aanwezigheid van antilichamen niet synoniem was aan een verlies van klinische respons en geen invloed had op het algemene veiligheidsprofiel. De klinische relevantie van de aanwezigheid van antilichamen, bepaald door middel van de muisneutralisatie- of protectie-analyse, is niet zeker.

De mate en tijdsduur van seroconversie kwamen overeen bij patiënten met eerdere blootstelling aan toxine A en die patiënten die nog geen toxine A hadden ontvangen en tussen toxine A-resistente en toxine A-responsieve patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Intramusculair ingespoten NeuroBloc resulteert in gelokaliseerde spierzwakte door chemische denervatie. Na plaatselijke intramusculaire injectie met NeuroBloc werden tijdens de post-marketing-ervaringen bij 12% van de gevallen waarbij bijwerkingen optraden ernstige bijwerkingen waargenomen (inclusief de volgende bijwerkingen: droge mond, dysfagie en wazig zien), die mogelijk het gevolg zijn van de systemische effecten van botulinetoxine Type B. Er zijn echter geen farmacokinetische onderzoeken of onderzoeken naar Absorptie, Distributie, Metabolisme of Excretie (ADME) uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische onderzoeken met enkelvoudige doses bij cynomolgusapen hebben geen andere effecten aangetoond dan de verwachte dosisafhankelijke verlamming van de geïnjecteerde spieren, samen met enige diffusie van toxine bij grote doses, hetgeen vergelijkbare effecten opleverde in naburige, niet-geïnjecteerde spieren.

Er zijn toxicologische onderzoeken verricht met intramusculaire enkelvoudige doses bij cynomolgusapen. Het systemische No Observed Effect Level (NOEL) bleek ongeveer 960 E/kg te zijn. De dosis die de dood tot gevolg had, was 2.400 E/kg.

Vanwege de aard van het product zijn geen dierproeven verricht om de carcinogene effecten van NeuroBloc vast te stellen. Standaardtests om de mutageniteit van NeuroBloc te onderzoeken werden niet uitgevoerd.

In ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen zijn geen aanwijzingen gevonden voor misvormingen van de foetus of veranderingen in vruchtbaarheid. In de ontwikkelingsonderzoeken bedroeg de dosis waarbij geen bijwerking is waargenomen (NOAEL, No Observed Adverse Effect Dose Level) bij de rat 1.000 E/kg/dag voor effecten op het moederdier en 3.000 E/kg/dag voor effecten op de foetus. Bij konijnen bedroeg de NOAEL 0,1 E/kg/dag voor effecten op het moederdier en 0,3 E/kg/dag voor effecten op de foetus. In vruchtbaarheidsonderzoeken bedroeg de NOAEL

300 E/kg/dag voor algemene toxiciteit bij zowel mannetjes- als vrouwtjesdieren en 1.000 E/kg/dag voor vruchtbaarheid en reproductievermogen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumsuccinaat
Natriumchloride
Humaan serumalbumine
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar, in de verkoopverpakking.

Na verdunning onmiddellijk gebruiken (zie rubriek 4.2 en 6.6).

Uit microbiologisch oogpunt beschouwd dient het product direct te worden gebruikt, tenzij opening/verdunning het risico van bacteriologische besmetting van het product uitsluit.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast bij 2 °C – 8 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan het product gedurende een enkele periode van maximaal 3 maanden bij een temperatuur beneden 25 °C worden verwijderd uit de koelkast, zonder dat het opnieuw wordt gekoeld. Na afloop van deze periode dient het product niet teruggeplaatst te worden in de koelkast en moet het worden verwijderd.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml, 1 ml of 2 ml oplossing in een 3,5 ml injectieflacon van type I-glas met stoppen van siliconenbutylrubber, verzegeld met aluminium geribbelde doppen.

Verpakkingsgrootte van 1.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

NeuroBloc wordt geleverd in injectieflacons voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel is klaar voor gebruik en hoeft niet gereconstitueerd te worden. Niet schudden.

Om verdeling van de totale dosis over een aantal injecties mogelijk te maken kan NeuroBloc worden verdund met een natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) (zie rubriek 4.2). Dergelijke verdunningen met natriumchloride dienen in een injectiespuit te worden gedaan, waarbij de

gewenste hoeveelheid NeuroBloc eerst in de injectiespuit wordt getrokken en waarna natriumchloride aan de injectiespuit wordt toegevoegd. Bij niet-klinische experimenten werd de NeuroBloc-oplossing verdund tot maximaal het zesvoudige zonder een verandering in sterkte als resultaat. Na verdunning moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt daar de formulering geen conserveringsmiddel bevat.

Alle niet-gebruikte oplossing, alle injectieflacons met verlopen NeuroBloc en apparatuur die werden gebruikt bij de toediening van het geneesmiddel dienen zorgvuldig overeenkomstig lokale voorschriften te worden verwijderd als medisch-biologisch gevaarlijk afval. De injectieflacons moeten visueel worden gecontroleerd voorafgaand aan gebruik. Als de NeuroBloc-oplossing niet helder en kleurloos/lichtgeel is of als de injectieflacon beschadigd lijkt, mag men het product niet gebruiken, maar moet het worden verwijderd als medisch-biologisch gevaarlijk afval overeenkomstig lokale voorschriften.

Verwijder al het gemorste materiaal met 10% caustische oplossing of natriumhypochloriet (huishoudbleekmiddel – 2 ml (0,5%): 1 liter water) oplossing. Draag waterdichte handschoenen en dep de vloeistof op met een geschikt absorbeermiddel. Doe de geabsorbeerde toxine in een autoclaafzak, sluit deze af en verwerk het als medisch-biologisch gevaarlijk afval overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

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

EU/1/00/166/001 – 2.500 E
EU/1/00/166/002 – 5.000 E
EU/1/00/166/003 – 10.000 E

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 januari 2001
Datum van laatste verlenging: 29 november 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA
AmPharmapark
Dessau-Rosslau
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

en

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Ierland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals vermeld in de lijst van Europese referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module

1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de aanpassing van het RMP samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING 0,5 ml injectieflacon****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NeuroBloc 5.000 eenheden/ml oplossing voor injectie
Botulinetoxine type B

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 5.000 eenheden botulinetoxine type B.
Eén injectieflacon van 0,5 ml bevat 2.500 eenheden Botulinetoxine Type B.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumsuccinaat, natriumchloride, humane serumalbumine-oplossing, zoutzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De sterkte van NeuroBloc is 5.000 E/ml. De uitgedrukte eenheden zijn Type B eenheden, die niet onderling uitwisselbaar zijn met eenheden die worden gebruikt voor het uitdrukken van de sterkte van andere Botulinetoxinepreparaten.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Na verdunning onmiddellijk gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Binnen zijn houdbaarheidsperiode kan het product gedurende één enkele periode van maximaal 3 maanden bij een temperatuur beneden 25 °C uit de koelkast worden verwijderd zonder opnieuw te worden gekoeld. Aan het einde van deze periode mag het product niet in de koelkast teruggelegd worden en dient het te worden verwijderd.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lees de bijsluiters voor speciale voorzorgsmaatregelen in verband met hantering, bewaring bij gebruik en verwijdering.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

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

EU/1/00/166/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON 0,5 ml injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

NeuroBloc 5.000 E/ml oplossing voor injectie
I.M.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2.500 E

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING 1,0 ml injectieflacon****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NeuroBloc 5.000 E/ml oplossing voor injectie.
Botulinetoxine Type B.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 5.000 E botulinetoxine type B.
Eén injectieflacon van 1 ml bevat 5.000 E Botulinetoxine Type B.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumsuccinaat, natriumchloride, humane serumalbumine-oplossing, zoutzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet schudden
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De sterkte van NeuroBloc is 5.000 E/ml. De uitgedrukte eenheden zijn Type B eenheden, die niet onderling uitwisselbaar zijn met eenheden die worden gebruikt voor het uitdrukken van de sterkte van andere Botulinetoxinepreparaten.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na verdunning onmiddellijk gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Binnen zijn houdbaarheidsperiode kan het product gedurende één enkele periode van maximaal 3 maanden bij een temperatuur beneden 25 °C uit de koelkast worden verwijderd zonder dat het opnieuw wordt gekoeld. Aan het einde van deze periode dient het product niet in de koelkast teruggelegd te worden en dient het verwijderd te worden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lees de bijsluiters voor speciale voorzorgsmaatregelen in verband met hantering, bewaring bij gebruik en verwijdering.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen:
Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

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

EU/1/00/166/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON 1,0 ml injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

NeuroBloc 5.000 E/ml oplossing voor injectie
I.M.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5.000 E

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING 2,0 ml injectieflacon****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NeuroBloc 5.000 E/ml oplossing voor injectie.
Botulinetoxine Type B.

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een ml bevat 5.000 E Botulinetoxine type B.
Eén injectieflacon van 2 ml bevat 10.000 E Botulinetoxine Type B.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumsuccinaat, natriumchloride, humane serumalbumine-oplossing, zoutzuur en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet schudden
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

De sterkte van NeuroBloc is 5.000 E/ml. De uitgedrukte eenheden zijn Type B eenheden, die niet onderling uitwisselbaar zijn met eenheden die worden gebruikt voor het uitdrukken van de sterkte van andere botulinetoxinepreparaten.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na verdunning onmiddellijk gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Binnen zijn houdbaarheidsperiode kan het product gedurende één enkele periode van maximaal 3 maanden bij een temperatuur beneden 25 °C uit de koelkast worden verwijderd zonder dat het opnieuw wordt gekoeld. Aan het einde van deze periode dient het product niet in de koelkast teruggelegd te worden en dient het verwijderd te worden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lees de bijsluiters voor speciale voorzorgsmaatregelen in verband met hantering, bewaring tijdens gebruik en verwijdering.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen:
Sloan Pharma S.à.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

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

EU/1/00/166/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON 2,0 ml injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

NeuroBloc 5.000 E/ml oplossing voor injectie
I.M.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10.000 E

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

NeuroBloc 5.000 E/ml, Oplossing voor injectie Botulinetoxine Type B

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NeuroBloc en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NeuroBloc en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

NeuroBloc-injectie bevat de werkzame stof 'Botulinetoxine Type B' en vermindert of stopt spiercontracties.

NeuroBloc wordt gebruikt voor het behandelen van een ziekte die cervicale dystonia (torticollis) wordt genoemd. Hierbij heeft u contracties van de nek- en/of schouderspieren die u niet onder controle kunt houden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor Botulinetoxine Type B of één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt andere problemen met uw zenuwen of spieren, zoals amyotrofische laterale sclerose (ALS, ziekte van Lou Gehrig), perifere neuropathie, myasthenia gravis of syndroom van Lambert-Eaton (spierzwakte of verstijving of pijn)
- U hebt kortademigheid of slikproblemen

Wanneer een van de bovengenoemde op u van toepassing is, mag u geen NeuroBloc ontvangen. Als u twijfelt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u een bloedingsprobleem hebt zoals hemofilie
- als u longproblemen hebt
- wanneer u slikproblemen hebt. Dit is omdat u door slikproblemen voedsel of vloeistoffen in uw longen kunt inademen, hetgeen vervolgens zeer ernstige pneumonie zou kunnen veroorzaken

Algemene voorzorgsmaatregel:

NeuroBloc is uitsluitend goedgekeurd voor de behandeling van cervicale dystonie en dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van iets anders. De veiligheid van NeuroBloc bij gebruik voor de behandeling van andere aandoeningen is niet bekend: sommige bijwerkingen kunnen fataal zijn.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

NeuroBloc dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast NeuroBloc nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit komt doordat NeuroBloc de manier waarop sommige geneesmiddelen werken kan beïnvloeden en ook andere geneesmiddelen kunnen de manier waarop NeuroBloc werkt beïnvloeden.

Informeer met name uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt

- aminoglycoside-antibiotica voor een infectie
- geneesmiddelen die bloedstolling stoppen, zoals warfarine

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande op u van toepassing is, praat dan met uw arts of apotheker alvorens u NeuroBloc krijgt toegediend.

Voorafgaand aan een operatie

Als u een operatie moet ondergaan, vertel uw arts dan dat u NeuroBloc hebt ontvangen. Dit is omdat NeuroBloc de geneesmiddelen kan beïnvloeden die u mogelijk voorafgaand aan een volledige narcose krijgt toegediend.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

- Wanneer u zwanger bent of borstvoeding geeft zal men u gewoonlijk geen NeuroBloc geven. Dit is omdat niet bekend is welke invloed NeuroBloc heeft op patiënten die zwanger zijn en het is niet bekend of NeuroBloc passeert in de moedermelk
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt spierzwakte of oogproblemen hebben zoals wazig zien of hangende oogleden nadat u NeuroBloc hebt ontvangen. Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines wanneer dit gebeurt.

NeuroBloc bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 10.000 eenheden NeuroBloc. Dit betekent dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

NeuroBloc zal u worden gegeven door een arts met speciale ervaring in de behandeling van cervicale dystonie en in het gebruik van botulinetoxinen.

Hoeveel krijgt u toegediend?

- uw arts zal beslissen hoeveel NeuroBloc u toegediend zult krijgen
- de gebruikelijke dosis is 10.000 eenheden, maar kan hoger of lager zijn
- als u eerder injecties met NeuroBloc toegediend hebt gekregen, zal uw arts rekening houden met het resultaat van die eerdere toediening

Hoe wordt NeuroBloc gegeven?

- NeuroBloc wordt in uw nek- en/of schouderpijnen ingespoten, afhankelijk van welke spieren het probleem veroorzaken.
- uw arts kan een gedeelte van de dosis op verschillende plaatsen in uw spieren spuiten.

Meerdere NeuroBloc-injecties toegediend krijgen

- de effecten van NeuroBloc houden meestal ongeveer 12 tot 16 weken aan.
- uw arts zal beslissen wanneer u een nieuwe injectie nodig heeft en hoeveel gegeven moet worden.

Wanneer u denkt dat de werking van NeuroBloc te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

- als u meer NeuroBloc hebt toegediend gekregen dan u nodig hebt, kan een aantal van uw spieren die niet werden geïnjecteerd zwak voelen of kunt u symptomen ontwikkelen op een

- andere plaats dan in de buurt van de geïnjecteerde spieren, zoals slik- of ademhalingsproblemen. Dit kan zich voordoen wanneer hogere doses tot maximaal 15.000 eenheden worden gegeven
- als u ademhalingsproblemen hebt of zich zorgen maakt over symptomen die u op een andere plaats dan in de buurt van de injectieplek ontwikkelt, **bespreek dit dan onmiddellijk met uw arts. Wanneer hij/zij niet beschikbaar is, zoek dan spoedeisende hulp. U hebt mogelijk spoedeisende medische behandeling nodig.**

De ernstige aandoening “botulisme”, die verlamming van spieren veroorzaakt en ademhalingsuitval, kan optreden wanneer teveel van de werkzame stof (botulinetoxine) in het lichaam wordt geïnjecteerd. Als uw arts vermoedt dat zich botulisme kan hebben voorgedaan, wordt u in het ziekenhuis opgenomen en wordt uw ademhaling (respiratoire functie) bewaakt. Herstel vindt gewoonlijk plaats na enige tijd.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Zij kunnen zich dagen tot weken nadat u de injectie hebt ontvangen voordoen. U kunt pijn voelen op de plaats waar u de injectie hebt gekregen, maar dat zou na een paar minuten moeten verminderen.

Na de injectie kunt u een droge mond krijgen en kan het slikken moeilijk worden. In zeldzame gevallen kunnen de slikproblemen ernstig van aard zijn, waardoor u zou kunnen stikken. **Als uw slikproblemen verergeren of wanneer u verstikkings- of ademhalingsproblemen krijgt, ga dan onmiddellijk naar uw arts. U hebt mogelijk dringende medische hulp nodig.**

Aspiratiepneumonie veroorzaakt door voedseldeeltjes of braaksel die in de longen komen en ademhalingsziekte zijn gemeld na behandeling met botulinetoxinen (Type A en Type B). Deze bijwerkingen hebben soms de dood tot gevolg gehad en houden mogelijk verband met de verspreiding van botulinetoxine naar lichaamsdelen op een andere plaats dan waar de injectie werd gegeven.

Overige bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- droge mond
- slikproblemen
- hoofdpijn

Vaak (kan bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen)

- wazig zien of omlaag hangen van uw bovenste ooglid
- indigestie of misselijkheid (braken)
- verstopping (obstipatie)
- nekpijn
- zwakheid, pijn of spierstijfheid over uw hele lichaam
- verlies van kracht of energie
- veranderingen in de smaak van uw eten of drinken
- veranderingen in uw stemgeluid
- griepachtige verschijnselen

Huidallergie zoals uitslag al dan niet met bleek zien, roodheid, vlekken, ernstige jeuk; en huidrupties zoals striemen of netelroos, evenals droge ogen, zijn ook vermeld na toediening van NeuroBloc. Het is niet bekend hoe vaak deze bijwerkingen optreden.

Het is ook mogelijk dat cervicale dystonie erger wordt nadat u de injectie heeft gekregen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de injectieflacon na EXP.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Binnen de houdbaarheidsperiode kan NeuroBloc gedurende één periode van maximaal 3 maanden uit de koelkast worden genomen bij een temperatuur beneden 25 °C. Aan het eind van deze periode dient het product niet in de koelkast teruggelegd te worden en dient het verwijderd te worden.
- De datum waarop het geneesmiddel uit de koelkast werd genomen wordt op de buitendoos vermeld.
- Wanneer het geneesmiddel wordt verdund, zal de arts het onmiddellijk gebruiken.
- Voorafgaand aan gebruik zal de arts controleren of de oplossing helder en kleurloos/lichtgeel is. Wanneer er zichtbare tekenen van kwaliteitsvermindering zijn, dient het geneesmiddel niet te worden gebruikt, maar weggegooid te worden.
- Niet-gebruikte oplossing moet worden weggegooid.
- Vanwege de speciale aard van NeuroBloc zal de arts ervoor zorgen dat alle injectieflacons, naalden en injectiespuiten worden verwerkt als medisch-biologisch gevaarlijk afval overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is Botulinetoxine, Type B. Eén milliliter (ml) bevat 5.000 E.

Eén injectieflacon van 0,5 ml bevat 2.500 E Botulinetoxine Type B.

Eén injectieflacon van 1 ml bevat 5.000 E Botulinetoxine Type B.

Eén injectieflacon van 2 ml bevat 10.000 E Botulinetoxine Type B.

De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumsuccinaat, natriumchloride, humane serumalbumine-oplossing, zoutzuur (voor het aanpassen van de pH) en water voor injecties.

Hoe ziet NeuroBloc eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

NeuroBloc wordt gepresenteerd als een oplossing voor injectie in een injectieflacon, die 0,5 ml (2.500 eenheden), 1,0 ml (5.000 eenheden) of 2,0 ml (10.000 eenheden) bevat. De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

Verpakkingsgrootte van 1.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sloan Pharma S.a.r.l.
33, Rue du Puits Romain
8070 Bertrange
Luxemburg

Fabrikant

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

en

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

ae@sloanpharma.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK, HANTERING EN VERWIJDERING

NeuroBloc wordt geleverd in injectieflacons voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel is klaar voor gebruik en hoeft niet gereconstitueerd te worden. Niet schudden.

Om verdeling van de totale dosis over een aantal injecties mogelijk te maken kan NeuroBloc worden verdund met een natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) (zie rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken). Dergelijke verdunningen met natriumchloride dienen in een injectiespuit te worden gedaan, waarbij de gewenste hoeveelheid NeuroBloc eerst in de injectiespuit wordt getrokken en waarna natriumchloride aan de injectiespuit wordt toegevoegd. Bij niet-klinische experimenten werd de NeuroBloc-oplossing verdund tot maximaal het zesvoudige zonder een verandering in sterkte als resultaat. Na verdunning moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt daar de formulering geen conserveringsmiddel bevat.

Alle niet-gebruikte oplossing, alle injectieflacons met verlopen NeuroBloc en apparatuur die werden gebruikt bij de toediening van het geneesmiddel dienen zorgvuldig overeenkomstig lokale voorschriften te worden verwijderd als medisch-biologisch gevaarlijk afval. De injectieflacons moeten visueel worden gecontroleerd voorafgaand aan gebruik. Als de NeuroBloc-oplossing niet helder en kleurloos/lichtgeel is of als de injectieflacon beschadigd lijkt, mag men het product niet gebruiken, maar moet het worden verwijderd als medisch-biologisch gevaarlijk afval overeenkomstig lokale voorschriften.

Verwijder al het gemorste materiaal met 10% caustische oplossing of natriumhypochloriet (huishoudbleekmiddel – 2 ml (0,5%): 1 liter water) oplossing. Draag waterdichte handschoenen en dep de vloeistof op met een geschikt absorbeermiddel. Doe de geabsorbeerde toxine in een autoclaafzak, sluit deze af en verwerk het als medisch-biologisch gevaarlijk afval overeenkomstig lokale voorschriften.

Niet gebruiken na de op de injectieflacon gestempelde vervaldatum.