

ADVIEZEN VOOR GEBRUIK

ABNOBA**VIScum**[®]

Informatie voor Medische Professionals

OVERZICHTEN

Het bereiken van de optimale dosis
en langerdurende behandeling

ABNOBA**VIScum**[®]

OVERZICHTEN

Begin van de behandeling en het bereiken van de optimale dosis (zie pagina 22)

ABNOBAVISCUM®

Begin van de behandeling

abnobaVISCUM 0,02 mg, 1 ml (= 1 ampul)
3 x per week subcutaan gedurende 3 week - in totaal 8 ampullen (= 1 verpakking)

Elk van de reacties 1 - 3 duiden een optimale dosis aan:

- 1 Lokale ontstekingsreactie op de plaats van de injectie tot $\varnothing = 5$ cm.
- 2 Tijdelijke temperatuursverhoging binnen 12 uur na de injectie van 0,5° tot 1,0°C
- 3 Verandering van het subjectieve gevoel - minder pijn, diepere slaap, betere eetlust.

De genoemde reacties 1 - 3 worden na 3 week minder sterk (zo niet, doseer dan nogmaals 3 week met 0,02 mg). Daarna wordt de dosis verhoogd naar de volgende sterkte.

Op de dag van de injectie optredende matheid, lichte rillerigheid, algemeen ziek voelen, hoofdpijn of kortdurende duizeligheid zijn eveneens tekenen van een juiste dosering, mits deze reacties binnen 12 uur weer afzakken.

Week 1 - 3

Voorbeeld

1 Week Ma. Wo. Vr.
2 Week Ma. Wo. Vr.
3 Week Ma. Wo.

abnobaVISCUM 0,2 mg, 1 ml (= 1 ampul)
3 x per week subcutaan gedurende 6 week

De reacties 1 - 3 treden vaak opnieuw op. Bij te sterke reacties handelt u volgens de hieronder beschreven aanbevolen handelwijze bij overdosering.

Week 3 - 6

ofwel Bij goede verdraagbaarheid en hernieuwde afname van de ernst van de reacties 1 - 3 wordt, bij een goed algemeen welbevinden, opnieuw na 3 week de dosis verhoogd naar

abnobaVISCUM 2 mg, 1 ml (= 1 ampul)
3 x per week subcutaan, voortzetten en als langerdurende behandeling handhaven.

Daarmee is een individueel optimale dosis voor de langerdurende behandeling bereikt.

of Bij een slecht algemeen welbevinden of gevoelig reagerende patiënten wordt de al bereikte dosis voortgezet.

abnobaVISCUM 0,2 mg, 1 ml (= 1 ampul)
3 x per week subcutaan voortzetten en als langerdurende behandeling handhaven.

Thus, an optimal individual dose has been achieved for long-term therapy.

Week 6 en volgende

Week 6 en volgende

In de volgende gevallen is sprake van een te hoge dosering: *

De lokale ontstekingsreactie is groter dan 5 en kleiner dan 10 cm \varnothing :
In dit geval dient voor de volgende 3 injecties de hoeveelheid te worden verlaagd tot 0,5 ml (½ ampul).

De lokale ontstekingsreactie is groter dan 10 cm \varnothing :
In dit geval wordt gedurende 2½ week (8 ampullen) de volgende lagere sterkte geïnjecteerd.

Aanhoudende zwakte, misselijkheid en/of duizeligheid:
In dit geval wordt gedurende 2½ week de volgende lageresterkte geïnjecteerd.

Bij aanhoudend te sterke reacties en bijwerkingen op de injectie dient de behandeling met 8 ampullen abnobaVISCUM van dezelfde waardeboom in de potentie D6 voortgezet te worden.

* zie pagina 26

Langerdurende behandeling

Na het bereiken van de individueel optimale dosis voor de langerdurende behandeling wordt vanaf week 6 vaak als volgt behandeld:

De 3 x per week toegediende injecties worden gedurende maximaal twee jaar gehandhaafd. Vervolgens wordt 2 x per week voor de duur van een jaar geïnjecteerd.

Na 3 jaar behandeling kunnen onderbrekingen van 3 maanden worden ingevoerd.

CAVE: Na onderbrekingen van langer dan 4 weken moet, net als bij de aanvangsbehandeling, weer begonnen worden met een lage dosis (0,02 mg).

Keuze van de soort abnobaVISCUM

Bij tumoren zonder metastasen en bij precancerose

Soort tumor	Voorbeelden	abnobaVISCUM
Gastro-intestinale tumoren	Galblaascarcinoom, coloncarcinoom, maagcarcinoom, pancreascarcinoom, rectumcarcinoom	Quercus of Pini *
Tumoren van de longen en het mediastinum	Bronchiaal carcinoom, pleuramesothelioom	Abietis of Aceris
Gynaecologische tumoren	Mammacarcinoom, ovariumcarcinoom, uterusarcinoom, cervixcarcinoom	Mali of Abietis
Urogenitaaltumoren	Blaascarcinoom, maligne testestumor, niercarcinoom, prostaataarcinoom	mannelijk: Crataegi of Quercus vrouwelijk: Mali of Pini
Huidtumoren	Melanoom	Abietis of Betulae
HNO-tumoren	Mondholtecarcinoom, tongcarcinoom	Abietis of Amygdali
Tumoren van het centrale zenuwstelsel	Glioblastom	Abietis oder Betulae
Sarcomen / tumoren van de beenderen en weke delen	Osteosarcoom, weke delen-sarcoom	Fraxini of Abietis
Hematologische neoplasieën	Leukemie, lymfomen	Fraxini of Abietis
Endocriene tumoren	Neuro-endocriene tumoren Schildklierarcinoom	Abietis of Amygdali
Tumoren bij kinderen Solide en systemische tumoren	Leukemieën, lymfomen, neuroblastoom	Fraxini of Abietis

* De met "of" aangeduide soorten worden gebruikt als er geen onder 1-3 genoemde reactie optreedt.

Tumoren met metastasen

Bij bekende primaire tumor	Fraxini of het voor de primaire tumor aanbevolen preparaat
Bij niet-bekende primaire tumor	Fraxini

INHOUD

Overzichten	Binnenkant omslag
Begin van de behandeling	voorpagina
en het bereiken van de optimale dosis	
Keuze van de soort abnobaVISCUM	
Inleiding	9
Soorten abnobaVISCUM en samenstelling	9
abnobaVISCUM, sterktes 20 mg tot 0,02 mg	10
abnobaVISCUM, sterktes D6 tot D30	10
Oude en nieuwe aanduidingen	11
Vervaardiging en kwaliteitsbewaking van abnobaVISCUM	12
Oogst	12
Extractie	12
Overige stappen in de vervaardiging	13
Kwaliteitsbewaking	13
Bijzonderheden van abnobaVISCUM	16
Gebruiksadviezen	18
Toepassingsgebieden	18
Contra-indicaties	18
Bijwerkingen	19
Bij bijna alle patiënten optredende symptomen bij juiste dosering	19
De volgende bijwerkingen zijn zeldzaam	19
Zeer zelden treden de volgende allergoïde reacties op	20
Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen voor het gebruik	20
Gebruik bij een verminderde nier- en leverfunctie	21

Gebruik bij kinderen	21
Zwangerschap en borstvoeding	21
Interacties met andere geneesmiddelen en andere wisselwerkingen	21
Keuze van de soort (waardboom)	22
Dosering	22
Begin van de behandeling	22
Individuele dosis	23
Overdosering	26
Duur van de behandeling/langer durende behandeling	26
Onderbrekingen van de behandeling	27
Wijze van gebruik en plaats van de injectie	27
Subcutane injectie	27
Intraveneuze infusie	27
Andere soorten van gebruik („Off-label-gebruik“)	28
abnobaVISCUM in combinatie met andere behandelingen	29
Aanwijzingen voor het omgaan met de ampullen	30
Preklinische onderzoeken	31
Farmaceutische gegevens	32
Specifieke bronnen voor meer informatie	34
Noodmaatregelen	39
Geselecteerde literatuur voor meer informatie	42

THERAPIEADVIES

Wij geven u graag een therapeutisch advies.

U kunt ons als volgt bereiken:

Tel.: + 49 (0)7231 - 31 50 50 Fax: +49 (0)7231 - 35 87 14

E-mail: info@abnoba.de

Inleiding

Het mistelpreparaat abnobaVISCUM wordt toegepast sinds 1971. Sindsdien worden in de kliniek en de praktijk ervaringen opgedaan en deze vormen de basis voor deze gebruiksaanwijzingen.

abnobaVISCUM wordt zowel in de adjuvante, supportieve en palliatieve tumortherapie toegepast, als ook tijdens de nazorg bij kanker.

Soorten abnobaVISCUM en samenstelling

abnobaVISCUM-preparaten zijn er van 9 verschillende waardbomen (soorten) steeds in de sterktes 20 mg, 2 mg, 0,2 mg, 0,02 mg, D6, D10, D20 en D30.

abnobaVISCUM is uitsluitend op recept verkrijgbaar.

De volgende soorten zijn leverbaar:

Naam van het preparaat	omschrijving van de waardboom / de soort	
ABNOBAVISCUM®	Abietis	Spar
	Aceris	Ahorn
	Amygdali	Amandel
	Betulae	Berk
	Crataegi	Meidoorn
	Fraxini	Essen
	Mali	Appel
	Pini	Den
	Quercus	Eik

abnobaVISCUM, sterktes 20 mg tot 0,02 mg

zijn injectieoplossingen voor de subcutane injectie en worden geleverd in verpakkingsformaten van 8 ampullen van de betreffende sterkte.

1 ml injectieoplossing bevat:

Uitgeperst sap van de mistel van de betreffende waardboom, geproduceerd van ... mg mistel

ABNOBAVISCUM®	0,02 mg	(Aanvangsbehandeling)
	0,2 mg	
	2 mg	de sterktes 20 mg en 2 mg hebben
	20 mg	een geelgroene kleur.

Overige bestanddelen*: *Natriummonowaterstoffsfaat, natriumdiwaterstoffsfaat, ascorbinezuur, water voor injectiedoeleinden*

abnobaVISCUM, sterktes D6 tot D30

zijn vloeibare verdunningen voor subcutane injectie, intraveneuze infusie of instillatie in lichaamsholten en worden geleverd in verpakkingsformaten van 8 ampullen van de betreffende sterkte.

Voor de sterktes D6 tot D30 geldt:

	Sterkte	1 ampul van 1 ml vloeibare verdunning voor injecties bevat:
ABNOBAVISCUM®	D6	Viscum album van de betreffende waardboom ex herba recente col. D6: 1 ml
	D10	Viscum album van de betreffende waardboom ex herba recente col. D10: 1 ml
	D20	Viscum album van de betreffende waardboom ex herba recente col. 20: 1 ml
	D30	Viscum album van de betreffende waardboom ex herba recente col. D30: 1 ml

Overige bestanddelen*: *Geen*

* Advies voor patiënten met coeliakie/spruw:
abnobaVISCUM bevat geen bestanddelen die gluten bevatten.

Oude en nieuwe aanduidingen

In 2006 is de naamgeving van abnobaVISCUM vereenvoudigd. De vermelding van de verdunningsstap 2 tot 30 is vervallen (zie verder de tabel hiernaast).

nieuwe naam		oude naam	
ABNOBAVISCUM®	(soort bijv. Mali) 20 mg	-2	20 mg
	(soort bijv. Mali) 2 mg	-3	2 mg
	(soort bijv. Mali) 0,2 mg	-4	0,2 mg
	(soort bijv. Mali) 0,02 mg	-5	0,02 mg
	(soort bijv. Mali) D6	-6	D6
	(soort bijv. Mali) D10	-10	D10
	(soort bijv. Mali) D20	-20	D20
	(soort bijv. Mali) D30	-30	D30

De wijziging betreft uitsluitend de aanduiding van de sterkte van het geneesmiddel; het geneesmiddel zelf is niet gewijzigd. Dit was nodig om verschillen tussen sterkere en minder sterke concentraties nog duidelijker aan te geven en daardoor verwisselingen te voorkomen.



Vervaardiging en kwaliteitsbewaking van abnobaVISCUM

Oogst

Voor het vervaardigen van abnobaVISCUM worden zomer- en wintermistels gebruikt. De mistel heeft een reeks kenmerken die zowel processen in de tijd als ruimtelijke ontwikkelingsbiologische processen betreffen. Daardoor worden enerzijds de bijzonderheden van de mistel begrijpbaar, vergeleken met het type plant, en anderzijds geeft dit een ratio voor de beide oogstmomenten. Deze bijzonderheden van de mistel worden ook duidelijk voor wat betreft de samenstelling die in de loop van het jaar varieert. Zo wordt in de zomer en in de winter geoogst op vooraf bepaalde, door ontwikkelingsbiologische kenmerken herkenbare momenten. Op de plaats van de oogst wordt het oogstmateriaal in porties verdeeld, in vloeibare stikstof ingevroren en zo tot aan de extractie bewaard. Daardoor wordt het oogstmateriaal niet alleen microbiologisch stabiel maar ook beschermd tegen oxidatie, zodat het afbreken van inhoudsstoffen wordt voorkomen.

Extractie

Het medicinaal werkzame bestanddeel van abnobaVISCUM wordt vervaardigd in een tweetraps procédé dat beschreven staat in het Duitse Homeopatische Arzneibuch (HAB). Daarbij worden de mistels van de zomer- en winteroogst, afgesloten van de lucht, volgens een gepatenteerd procédé gescheiden verwerkt tot perssappen en zo met een waterige ascorbaat-fosfaat-bufferoplossing geëxtraheerd zodat 75% van het gebruikte plantenmateriaal in de oplossing wordt opgenomen. Alle belangrijke ingrediënten (bijv. mistellectinen en viscotoxinen) komen daardoor in zeer hoge mate voor in het extract. Karakteristiek voor abnobaVISCUM van de sterkte van 20 mg is de geel-groene kleur die nog bij de sterkte van 2 mg te zien is. Dit wordt veroorzaakt doordat het uitgeperste sap door het speciale

extractieprocédé ook vetachtige bestanddelen bevat, de zgn. membraanlipiden, in de vorm van minuscule blaasjes (liposomen). Deze worden gevormd uit de in de plantencel natuurlijk voorkomende celmembraan. De liposomen bevatten de op zich in water onoplosbare groene plantenkleurstof van de mistel. Van deze mistel-liposomen zijn diverse immunologische effecten beschreven. Ze verklaren ook de goede verdraagbaarheid van abnobaVISCUM.

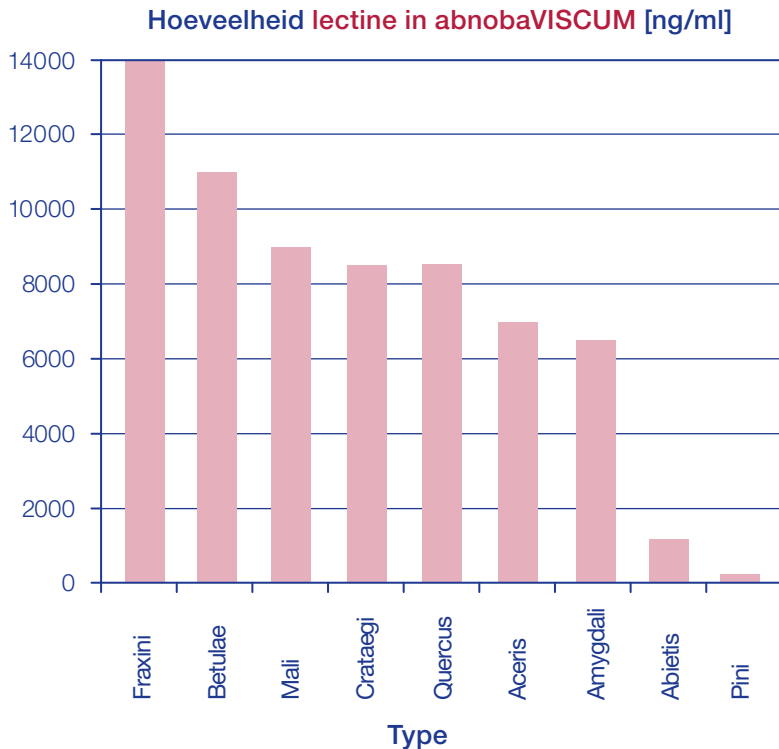
Overige stappen in de vervaardiging

Vervolgens worden de geperste zomer- en wintersappen door een zogenaamd stromingsprocédé onderling gemengd en daarbij in een gedefinieerde verhouding verdund met ascorbaat-fosfaatbuffer; het wintersap wordt als vloeistoffilm verspreid op het oppervlak van een draaiende schijf en het zomersap wordt in druppelvorm hieraan toegevoegd. Uit de zo verkregen werkzame stof worden later de vloeibare verdunningen geproduceerd die onder aseptische condities na steriele filtratie in ampullen worden gedaan.

Kwaliteitsbewaking

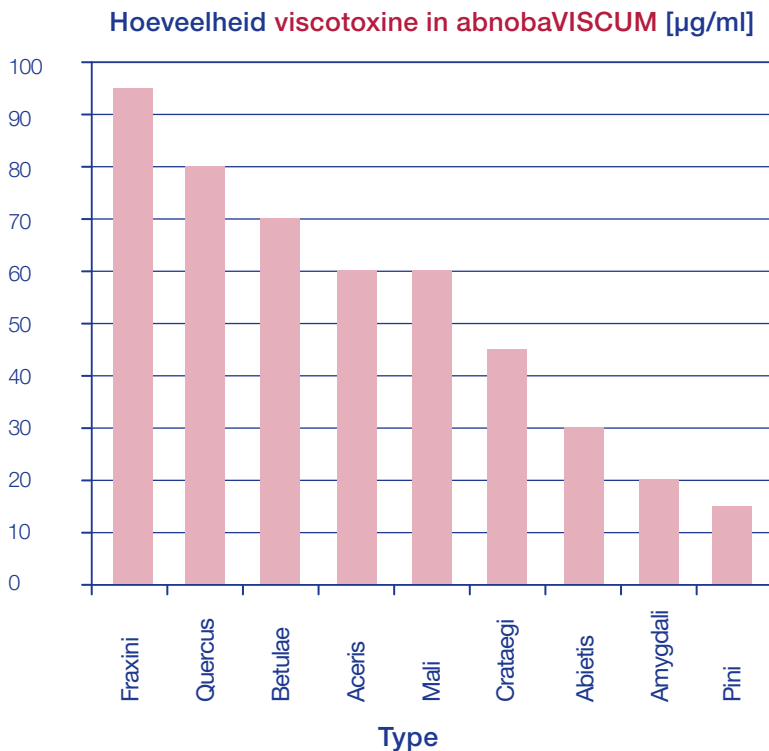
De productie en kwaliteitscontrole van abnobaVISCUM verlopen volgens de wettelijke voorschriften, onder naleving van de strikte, internationale normen en regels van de „GMP-richtlijnen“ (Goede wijze van produceren). Deze worden toegepast volgens de actuele stand van kennis en techniek en voortdurend geoptimaliseerd. Voor mistelpreparaten is er een reeks stoffen beschreven die een bijdrage leveren aan de werking ervan (werkzame stoffen zoals mistellecetine, viscotoxinen, polysacchariden, liposomen, en triterpenoïden). Daarbij betreft het geen gedefinieerde afzonderlijke stoffen, maar groepen stoffen waarvan het effect afhankelijk is van de wisselwerking met de overige bestanddelen (begeleidende stoffen) en de galenische bijzonderheden (liposomen) van het gehele preparaat. Om die reden wordt de farmaceutische kwaliteit van abnobaVISCUM

gewaarborgd door standaardisering van het procédé (vastleggen van het moment van de oogst, samenstelling en productieprocessen en het toepassen van gevalideerde controlemethodes en het aanhouden van specificaties). Procescontroles die worden uitgevoerd in de loop van de gehele productie en eindcontroles tonen aan dat het productieproces leidt tot producten van gelijkblijvende kwaliteit.



Afbeelding 1: Gemiddelde hoeveelheid lectine in abnobaVISCUM-preparaten, sterkte 20 mg, naar waardboom (soort)

Afhankelijk van de soort (waardboom) hebben de preparaten een verschillende stoffelijke samenstelling. Zo is bijvoorbeeld het totale lectinegehalte van abnoBaVISCUM Fraxini gemiddelde 50 maal hoger dan van abnoBaVISCUM Pini van dezelfde extractsterkte (zie Afbeelding 1/2).



Afbeelding 2: Gemiddelde hoeveelheid viscotoxine in abnoBaVISCUM-preparaten, sterkte 20 mg, naar waardboom (soort)

Bijzonderheden van abnobaVISCUM

abnobaVISCUM onderscheidt zich van andere mistelpreparaten door:

- **zorgvuldige uitsluiting van microbiële afbraak**
Standardized production at the harvest site prevents microbial
De gestandaardiseerde productie voorkomt al vanaf de oogst een microbiële besmetting resp. afbraak van inhoudsstoffen.
- **Geen oxidatieve verandering van de werkzame stoffen**
abnobaVISCUM wordt vanaf de opslag van het oogstmateriaal tot aan het vullen van de ampullen geproduceerd onder een atmosfeer van beschermend gas; zo kunnen er geen oxidatieve veranderingen optreden, te herkennen aan het bruin verkleuren van vergelijkbare preparaten.
- **Hoog mistellectine- en viscotoxinegehalte**
Door de gepatenteerde productie van het uitgeperste sap wordt 75 % van het gebruikte plantenmateriaal in de oplossing opgenomen. Daardoor worden reproduceerbaar hoge concentraties mistellectine en viscotoxinen in het extract bereikt. Opmerkelijk is dat beide groepen inhoudsstoffen vergelijkbaar goed geëxtraheerd worden.
- **Liposomale verwerking**
Natuurlijke, in het extract voorkomende liposomen verklaren zowel de goede beschikbaarheid als de goede verdraagbaarheid van de middelen.
- **Uitsluitend voor abnobaVISCUM**
Er is aangetoond dat mistellectinen na subcutane toediening beschikbaar zijn in het bloedserum



GEBRUIKSADVIEZEN

Aanbevelingen voor gebruik van abnobaVISCUM

Toepassingsgebieden

- Preventie van recidieven na tumoroperaties;
- Behandeling van kwaadaardige en goedaardige tumoraandoeningen;
- De behandeling van kwaadaardige aandoeningen van de bloedvormende organen;
- Behandeling van gedefinieerde precancerose.

abnobaVISCUM wordt ondersteunend gegeven bij chemotherapie en bestralingen, en ook voor of na operaties, ter verbetering van de kwaliteit van het leven resp. ter vermindering van de bijwerkingen van standaardtherapieën. Na het beëindigen van de standaardtherapieën wordt abnobaVISCUM immunomodulerend toegepast ter versterking van het gehele organisme en preventief tegen recidieven.

De misteltherapie kan, door het stimulerende effect op het vrijkomen van endorfine, de pijn verminderen die kan optreden bij een voortgeschreden stadium van tumoren

Het vaak in verband met kanker optredende gebrek aan eetlust en een verstoord slaappatroon kunnen verholpen of verbeterd worden. Bijzondere aanwijzingen voor de ondersteunende behandeling leest u in het hoofdstuk „abnobaVISCUM in combinatie met andere behandelingen“ op pagina 29.

Contra-indicaties

- bij acute ontstekingsachtige resp. met koorts gepaard gaande aandoeningen (lichaamstemperatuur hoger dan 38 °C) moet de behandeling worden onderbroken totdat de koorts resp. de ontsteking is afgezakt.
- Niet gebruiken bij een bekende overgevoeligheid voor mistelpreparaten.

Bijwerkingen

Bij bijna alle patiënten treden bij de juiste individuele dosering de volgende klachten op:

Huid, huidaanhangsels:	lokaal begrensde ontstekingsachtige reactie tot 5 cm diameter rond de insteekplaats van de subcutane injectie (lokale reactie), treedt meestal op na 8 tot 12 uur en zelden pas na 24 uur.
Algemeen:	Lichte verhoging van de lichaamstemperatuur, treedt meestal binnen 12 uur na de injectie op.
Bloed- en lymfestelsel:	tijdelijke lichte zwelling van lymfklieren rond de injectieplaats

De beschreven symptomen zijn ongevaarlijk. Ze geven het reactievermogen van de patiënt aan. Een door abnobaVISCUM veroorzaakte lichte verhoging van de temperatuur (38 tot 40 °C) moet niet met koortsverlagende middelen worden onderdrukt.

De volgende bijwerkingen zijn zeldzaam:

Huid, huidaanhangsels:	grotere plaatselijke ontstekingachtige reactie van meer dan 5 cm diameter, knobbelige verharding in het onderhuidse weefsel op de plaats van de injectie.
Algemeen:	Koorts, hoger dan 38 °C, matheid, rillerigheid, algemeen ziek voelen, hoofdpijn, kortdurende duizeligheid, vermoeidheid, activeren van ontstekingen.
Bloed- en lymfestelsel:	Zwelling van de lymfklieren rond de injectieplaats.
Spijvertering:	Diarree
Urogenitaalstelsel:	Meer dan gewone aandrang tot urineren.

GEBRUIKSADVIEZEN

De beschreven algemene symptomen zijn geen tekens van overgevoeligheid, maar wijzen op een werkzame dosering. Als deze symptomen echter in de loop van de dag na de injectie niet verdwenen zijn of erger zijn dan verdraagbaar moet de dosis worden verlaagd naar één stap minder sterk. De volgende injectie mag pas na het afzakken van deze symptomen gegeven worden. Bij langer dan drie dagen aanhoudende koorts moet vaak worden uitgegaan van iets anders dan een bijwerking van de mistelinjectie; zoek naar andere oorzaken.

Zeer zelden treden de volgende allergoïde reacties op:

Huid, huidaanhangsels:	Locale of gegeneraliseerde urticaria, vorming van blaasjes, exantheem, erytheem exsudativum multiforme (een gedocumenteerde casus), Quinke-oedeem
Algemeen:	Over het hele lichaam verspreide jeuk, koortsrillingen.
Hart-bloedsomloop:	Shock
Luchtwegen:	Ademnood, bronchospasmus.

Als dergelijke klachten optreden moet het gebruik van abnoba-VISCUM onmiddellijk worden gestaakt. Door de arts te nemen noodmaatregelen in de zin van een symptomatische behandeling staan beschreven op pagina 39 in het hoofdstuk „12. Noodmaatregelen, klachten en antidota“.

SPECIALE WAARSCHUWINGEN EN BIJZONDERE VOORZORGEN VOOR HET GEBRUIK

Bij een te snelle verhoging van de dosis, bijvoorbeeld bij het overslaan van een sterkte, kunnen allergie-achtige reacties optreden waarvoor medische noodmaatregelen (zie pagina 39) nodig zijn. Deze symptomatiek is dosisafhankelijk en wordt niet bepaald door een allergie. Daarom kan de behandeling na het afzakken van de symptomen worden voortgezet met een verminderde dosis.

Gebruik bij een verminderde nier- en leverfunctie

Er zijn hierbij geen gebruiksbependingen. Op basis van de jarenlange klinische ervaringen zijn er geen argumenten tegen het gebruik van abnobaVISCUM bij patiënt met een verminderde nier- of leverfunctie.

Gebruik bij kinderen

abnobaVISCUM kan ook gebruikt worden in de pediatrie. De jarenlange ervaring geeft geen aanwijzingen voor een contraindicatie bij kinderen onder de 12 jaar. Voor zuigelingen en kleuters onder de 3 jaar zijn er niet voldoende gegevens.

Zwangerschap en borstvoeding

Tot op heden zijn geen effecten bekend die tegen het gebruik van abnobaVISCUM in de zwangerschap spreken. Voorzichtigheidshalve mag abnobaVISCUM in de eerste drie maanden van de zwangerschap alleen gebruikt worden bij een duidelijke indicatie. Voor een advies over een behandeling met abnobaVISCUM tijdens de borstvoeding zijn er niet voldoende gegevens.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere wisselwerkingen

- Interacties met andere geneesmiddelen en andere wisselwerkingen zijn niet bekend.
- Over wisselwerkingen met andere immuunmodulerende stoffen zijn geen onderzoeksresultaten. Bij het gebruik van zulke preparaten in ongeveer dezelfde tijd wordt aanbevolen voorzichtig te doseren en goed te controleren.
- Door de parenterale toediening van abnobaVISCUM is het niet waarschijnlijk en niet bekend dat de opname van voedsel van invloed is op de werking van het middel.

GEBRUIKSADVIEZEN

Keuze van de soort (waardboom)

De soorten abnobaVISCUM verschillen onderling door de bomen waarop de mistels gegroeid zijn, de zogenaamde waardbomen. De keuze van de soort is gebaseerd op de plaats en soort van de tumor. Adviezen hierover staan in de tabellarische samenstelling (binnenzijde vooromslag).

Dosering

De behandeling met abnobaVISCUM verloopt **met een langzaam stijgende dosis**.

De verhoging van de dosis en de frequentie van het gebruik worden aangepast aan de reacties van de patiënt. Daarbij wordt de dosis zo lang verhoogd totdat de voor de patiënt optimale dosis (individuele dosis) bereikt is.

Begin van de behandeling

Aanbevolen wordt om de behandeling te beginnen met 1 ml (een ampul) van de sterkte 0,02 mg, 3 x per week. Het op basis van jarenlange klinische ervaring opgestelde schema voor de verhoging van de dosis staat in het behandelingschema (binnenzijde vooromslag). De onderstaand onder „Individuele dosis“ beschreven reacties komen regelmatig voor.

- Als er na 8 injecties met de sterkte **0,02 mg** geen of slecht een lichte reactie optreedt, dan wordt er verhoogd naar de sterkte **0,2 mg**, eveneens met 3 injecties per week.
- Als er na nog eens 8 injecties geen of slechts een lichte reactie is, dan wordt overgegaan naar de sterkte **2 mg**, ook met 3 injecties per week.
- Als er een hieronder onder a) tot d) genoemde reactie optreedt wordt de dan gebruikte dosering aangehouden tot geen enkele van de reacties meer optreedt.

Individuele dosis

De individuele dosis is de dosis waarbij minimaal een van de onderstaande reacties optreedt:

a) Lokale ontstekingsreactie (lokale reactie)

Op de plaats van de injectie ontstaat meestal na 8 tot 12 uur, en zelden pas na 24 uur, een lokale ontstekingsreactie. Deze lokaal begrenste ontstekingsachtige reactie van de huid mag maximaal 5 cm in diameter zijn. Deze lokale reactie neemt binnen twee tot drie dagen af en wordt in de loop van de behandeling steeds minder sterk.

b) Temperatuurreactie

Er kunnen drie soorten temperatuurreacties optreden:

- Een onmiddellijke reactie: Een verhoging van de temperatuur in de loop van de eerste 12 uur na de injectie.
- Op en neer gaande reactie: Er kan een herstel worden gezien van het fysiologische ochtend/avondtemperatuurverschil van minimaal 0,5 °C (zie Afbeelding 3, pagina 37).
- Late reactie: In de loop van de behandeling stijgt de gemiddelde temperatuur (zie Afbeelding 4, pagina 37).

De temperatuur dient rectaal of oraal te worden opgenomen. De ochtendtemperatuur moet s-morgens voor het opstaan worden opgenomen, zo mogelijk voor 7 uur, de tweede temperatuur wordt tussen 14 en 18 uur opgenomen, na een half uur rust in liggende houding. Er moet steeds op dezelfde tijd worden gemeten. Zo mogelijk moet de tweede temperatuur worden opgenomen als de temperatuur van de patiënt het hoogst is.

De temperatuurreactie (onmiddellijke reactie) verdwijnt als regel na enkele maanden van een langerdurende behandeling met een constante dosering

c) Immunologische reactie

Versterking van het specifieke en niet-specifieke immuunsysteem. Een positieve reactie van het immuunsysteem kan worden aangetoond middels verandering van de leucocyten, met name door het

GEBRUIKSADVIEZEN

rijpen en activeren van lymfocyten en door een toename van het aantal eosinofielen. Een verbetering van de cellulaire toestand van de immuniteit kan bovendien gezien worden middels het bepalen van de lymfocytensubpopulaties en het aantal en de activering van NK-cellen.

Deze waarneembare farmacodynamische effecten zijn echter ook afhankelijk van de aanvangsdosering en veranderen in het loop van de behandeling. Na 3 tot 9 weken treden er antilichamen tegen misteleiwitten (mistellectine, viscotoxinen) op, meestal IgG.

d) Verandering van de gezondheidstoestand

Na het afzakken van de temperatuurreactie treedt er vaak een verbetering op van het algehele welbevinden en van de psychische toestand, er worden meer initiatieven genomen en er is eventueel minder pijn en een verbetering van de eetlust. Er kan worden overwogen om minder noodzakelijke pijnstillers te gaan gebruiken.

Als een van de onder a) tot d) genoemde reacties optreedt is de juiste dosering bereikt. Bij verschillende patiënten treedt er alleen een temperatuur- of lokale reactie op. Bij de meeste patiënt is er echter een combinatie te zien van alle vier de reacties. Als het niet lukt een van de genoemde reacties te bereiken, dan kan ofwel de frequentie van de injecties worden veranderd, of kan worden overgegaan op een andere soort abnobaVISCUM. Houd bij het veranderen van soort rekening met de aanwijzingen op de binnenkant omslag voorpagina.

Als een van de onder a) tot d) genoemde reacties optreedt is de juiste dosering bereikt. Bij verschillende patiënten treedt er alleen een temperatuur- of lokale reactie op. Bij de meeste patiënt is er echter een combinatie te zien van alle vier de reacties. Als het niet lukt een van de genoemde reacties te bereiken, dan kan ofwel de frequentie van de injecties worden veranderd, of kan worden overgegaan op een andere soort abnobaVISCUM. Houd bij het veranderen van soort

rekening met de aanwijzingen op de achterste omslagzijde.

Als na het overstappen op een volgende sterkte te hevige reacties optreden wordt bij de volgende injectie met deze sterkte slechts een halve ampul geïnjecteerd*.

Als al bij de sterkte 0,02 mg te hevige reacties optreden moet worden overgegaan op de sterkte D6. Als ook daarbij te sterke reacties optreden moet slechts een-derde van de ampul gebruikt worden, of moet worden overgegaan op een andere soort abnobaVISCUM.

De abnobaVISCUM-preparaten van dezelfde sterkte maar van een verschillende soort (verschillende waardbomen) verschillen aanzienlijk in de kwantitatieve samenstelling. Zo bevat abnobaVISCUM Fraxini ca. 50 maal meer mistelleetine dan abnobaVISCUM Pini (zie hoofdstuk „Kwaliteitsbewaking“ pagina 14/15 Afbeelding 1/2). Bij het overstappen op een andere soort moet daarom rekening worden gehouden met een andere reactie van de patiënt op de injectie. Daarom moet na het wisselen eerst een lagere sterkte/dosis geïnjecteerd worden.

Als de wijze van reageren van de patiënt in de loop van de behandeling verandert (bijvoorbeeld vanwege een tegelijkertijd uitgevoerde bestraling of chemotherapie), dan moet ook de individuele dosis opnieuw bepaald worden. Naast de algemene toestand, lokale- en temperatuurreacties kunnen ook immunologische parameters worden gebruikt om het vermogen tot reageren te beoordelen.

* *Aangeboden ampullen mogen niet meer worden gebruikt voor een latere injectie.*

GEBRUIKSADVIEZEN

OVERDOSERING

Het verhogen van de dosis met meer dan een sterkte moet absoluut worden voorkomen. Er moet worden gewerkt zoals aangegeven om de juiste dosis te bepalen.

Door een te snelle verhoging van de dosis (bij het overslaan van de volgende sterkere dosering) kunnen allergie-achtige reacties optreden die mogelijk het ingrijpen door een arts noodzakelijk maken (zie pagina 39). Omdat de allergeïde reactie afhankelijk is van de dosis kan de behandeling na het afzakken van de klachten worden voortgezet met een lagere dosis.

Duur van de behandeling / langdurige behandeling

Na bepaling van de individuele dosis (zie pagina 23) wordt de behandeling voortgezet met 3 wekelijkse injecties van deze dosering. De duur van de behandeling is in principe onbeperkt. De duur wordt bepaald door de arts en is afhankelijk van de kans op een tumor-recidieve en de individuele toestand van de patiënt, resp. hoe deze zich voelt.

In de praktijk wordt vaak de volgende, als advies op te vatten, handelwijze gevolgd:

- Bij een goede subjectieve toestand kan na twee jaar worden teruggegaan naar twee ampullen per week.
- Terwijl deze frequentie van injecties wordt aangehouden kunnen in het derde jaar onderbrekingen van 1 - 3 weken tot maximaal in totaal 3 maanden worden ingevoerd.
- In het vierde jaar van de behandeling kan tweemaal maximaal 3 maanden onderbroken worden.
- Vanaf het 5e jaar van de behandeling kan de duur van de behandeling worden beperkt tot 3 maanden per jaar, met de laatst gebruikte dosis.
- Na 5 - 7 jaar kan de behandeling bij een goede subjectieve toestand beëindigd worden.

De behandeling kan, bv. in het kader van een profylaxe van recidieven, ook langer dan 7 jaar worden voortgezet.

Onderbrekingen van de behandeling

Na onderbrekingen die langer duren dan 4 weken moet steeds weer met de sterkte 0,02 mg worden begonnen, zoals beschreven in de paragraaf „Individuele dosis“ (zie pagina 23).

Wijze van gebruik en plaats van de injectie

Subcutane injectie

Als **plaats van de injectie** worden injecties onder de **buikhuid** aanbevolen. De injectie wordt subcutaan uitgevoerd, zo mogelijk afwisselend, bijv. eenmaal rechts en bij het volgende injectie links onder de buikhuid*. Geef geen injecties in ontstoken delen van de huid (bv. lokale reactie/lymfklieren), bestraalde delen van de huid, of in de buurt van operatielittekens. Kies in dat geval voor injecties in het dijbeen of de bovenarm. Aanbevolen wordt na een injectie een rustpauze te nemen.

Intraveneuze infusie

In bijzondere gevallen kan er een intraveneuze infusie van abnobaVISCUM in de sterktes D6 – D30 worden uitgevoerd. Dosering en frequentie zijn afhankelijk van de lichamelijke status van de patiënt en worden individueel bepaald

abnobaVISCUM wordt, in de betreffende dosis, gegeven in de vorm van een 250 ml steriele fysiologische zoutoplossing, als intraveneus infuus. De duur van het infuus dient minimaal 30 minuten te zijn. **(Dit geldt alleen voor D6- tot D30-preparaten. Bij hogere sterktes - „Off-label-use“ - moet een infusieduur van minimaal 120 tot**

* Een handleiding voor patiënten voor de subcutane injectie staat in de gratis bij Abnoba te bestellen patiënteninformatie voor de misteltherapie.

GEBRUIKSADVIEZEN

150 minuten worden aangehouden). Als bij de infusie een allergieachtige reactie optreedt dient de infusie direct te worden gestaakt. Als de symptomen dan niet afzakken moet de arts medische noodmaatregelen nemen (zie pagina 39).

Andere soorten van gebruik („Off-label-gebruik“)

Bij de onderstaand beschreven manieren van gebruik van abnoba-VISCUM adviseren we om een beroep te doen op de adviezen van onze medisch-wetenschappelijke afdeling.

- Intraveneuze infusie van de sterktes 0,02 mg tot 20 mg
- Instillatie bijv. maligne pleura-exsudaat, blaascarcinoom, ascites
- Behandeling met een verhoogde aanvangsdosering bijv. bij patiënten met een goede algemene conditie die nog niet eerder met mistelpreparaten behandeld zijn.
- Intratumorale injectie
- Behandeling bij chronische hepatitis C

U kunt ons als volgt bereiken:

Tel.: + 49 (0)7231 - 31 50 50 Fax: +49 (0)7231 - 35 87 14

E-mail: info@abnoba.de

abnobaVISCUM in combinatie met andere behandelingen

Tijdens bestralingen en chemotherapie en na een operatie kan de reactie van de patiënt op de AbnobaVISCUM-injectie veranderen. In enkele gevallen kan het nodig zijn de individuele dosis opnieuw te bepalen, te beginnen met 0,02 mg (zie pagina 22).

- **Operaties**

Operatieve ingrepen en narcoses kunnen het immuunsysteem onderdrukken. Daarom wordt aanbevolen om abnobaVISCUM voor de immunomodulatie zo mogelijk voor de operatie te geven, ook als er slecht weinig tijd is tot aan de operatie. Er moet begonnen worden met de sterkte 0,02 mg 3 maal per week. Na de operatie moet er met het voortzetten van de misteltherapie gewacht worden totdat de wondheling voltooid is.

- **Chemotherapie**

Een behandeling met abnobaVISCUM kan de bijwerkingen van chemotherapie verminderen. Er zijn geen negatieve wisselwerkingen bekend bij het gelijktijdig toepassen van abnobaVISCUM en chemotherapie. Bij een gelijktijdige mistel- en chemotherapie is er wel een klinisch gedocumenteerde verbeterde kwaliteit van het leven. In het algemeen is het immunosuppressieve effect van de chemotherapie te sterk om tegelijkertijd een stimulering van het immuunsysteem te kunnen bereiken. Voorop staat daarom de verbeterde verdraagbaarheid van de chemotherapie en de kwaliteit van het leven van de patiënt. De dosering staat in de op pagina 22 beschreven Algemene Richtlijnen. Als de misteltherapie pas tijdens de chemotherapie wordt begonnen moet er een voorzichtig insluipende dosering worden toegepast.

GEBRUIKSADVIEZEN

- **Bestraling**
Tijdens een bestralingsbehandeling kan een behandeling met abnobaVISCUM worden uitgevoerd; daarbij mogen de bestraalde delen van de huid beslist niet worden gebruikt als plaats voor de injectie. Eventueel kan een vermindering van de dosis noodzakelijk zijn, op basis van een veranderde wijze van reageren van de patiënt (vooral wat betreft de neiging tot ontstekingsachtige reacties).
- **Hormoonbehandelingen**
Tijdens een hormoonbehandelingen kan een behandeling met abnobaVISCUM worden uitgevoerd; daarbij moet gelet worden op veranderingen van de wijze van reageren van de patiënt .

Instructies voor het behandelen, bewaren en transport van de ampullen

Omdat abnobaVISCUM strikt beschermd tegen oxidatie vervaardigd wordt moet het middel direct na het openen van de ampul geïnjecteerd worden. Aangebroken ampullen mogen niet meer worden gebruikt voor een latere injectie.

Er mogen geen ampullen worden gebruikt met een bruin verkleurde inhoud, want deze verkleuring geeft aan dat er zuurstof uit de lucht bij het middel is gekomen en dat de ampul dus beschadigd is. abnobaVISCUM van de sterktes 20 mg tot 0,02 mg moeten in de koelkast (2 tot 13 °C) worden bewaard. De ampullen mogen niet ingevroren worden. Voor het transport, bijvoorbeeld van de apotheek naar de patiënt, is een ononderbroken koeling echter niet absoluut noodzakelijk. Er moeten alleen extreme temperaturen als vorst of warmte (boven 25 °C) vermeden worden.

Voor abnobaVISCUM in de sterktes D6 tot D30 zijn er geen speciale bewaaradviezen. Deze ampullen moeten niet in de koelkast bewaard worden. Wel moeten ook hier bij transport en opslag temperaturen boven de 25 °C vermeden worden.

Preklinische onderzoeken

Omdat AbnobaVISCUM Fraxini sterkte 20 mg het hoogste gehalte aan farmacologisch werkzame stoffen bevat (zoals bijvoorbeeld mistellectinen en viscotoxinen) zijn de farmacologisch-toxicologische onderzoeken volgens GLP in 2002 uitgevoerd als zijnde geldig voor alle andere soorten van dit preparaat.

Met AbnobaVISCUM zijn de volgende farmacologische onderzoeken op proefdieren uitgevoerd (veiligheidsfarmacologie):

- Invloed op de ademhaling en hart en bloedsomloop
- Invloed op de water- en elektrolytenhuishouding
- Invloed op het centrale zenuwstelsel

Een invloed op deze secundaire farmacologische parameters werd pas waargenomen bij een meer dan 50-voudige overschrijding van de klinische dosis bij mensen.

De volgende onderzoeken zijn uitgevoerd ten aanzien van de toxiciteit:

- Acute toxiciteit na subcutane en intraveneuze toediening
- Embryonale toxiciteit naar herhaalde subcutane toediening.

Uit de onderzoeken naar de acute toxiciteit bleek er bij zowel de intraveneuze als de subcutane toediening een grote therapeutische breedte te bestaan voor de klinische toepassing bij de mens. Uit onderzoeken naar de embryonale toxiciteit bleken geen aanwijzingen voor een teratogeen effect

De mutageniteit (genotoxiciteit) van AbnobaVISCUM is zowel in vitro (Ames-test en chromosoomaberratietest met humane lymfocyten) als in vivo (micronucleustest) onderzocht. De onderzoeken leverden geen aanwijzingen op voor een mutageen risico.

De toxicologische onderzoeken leverden geen aanwijzingen op voor een cancerogeen risico. De plaatselijke verdraagbaarheid van AbnobaVISCUM is onderzocht voor de intrapleurale toediening.

GEBRUIKSADVIEZEN

Uit de onderzoeken bleek een uitstekende intrapleurale verdraagbaarheid. Op basis van de conventionele onderzoeken naar de veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit, reproductietoxiciteit en de genotoxiciteit bleken er uit de preklinische gegevens geen bijzondere gevaren voor de mens.

Zowel preklinische als klinische farmacokinetische onderzoeken tonen een goede biologische beschikbaarheid van typische mistelstoffen (bijv. mistellectine, viscotoxinen) na subcutane applicatie. Zo werden in het kader van de hiervoor genoemde embryotoxiciteitsonderzoeken in rattenserum viscotoxinen gevonden. Nadat er een voldoende gevoelige mistellectine-analyse beschikbaar was kon in het serum van testpersonen en patiënten aangetoond worden dat ook mistellectinen na subcutane toediening van abnobaVISCUM systemisch beschikbaar zijn.

Farmaceutische gegevens

Gevallen van onverenigbaarheid:	Niet bekend.
Houdbaarheid:	abnobaVISCUM van de sterktes 20 mg tot 0,02 mg is 3 jaar houdbaar. abnobaVISCUM in de sterktes D6 tot D30 is 5 jaar houdbaar.
Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de bewaring:	Sterktes 20 mg tot 0,02 mg: In de koelkast bewaren (2 - 13 °C). Niet invriezen. Sterktes D6 tot D30: Maximum temperatuur 25 °C. Deze gewijzigde en nieuwe bewaaradviezen (ingående 2008) zijn gebaseerd op nieuwe onderzoeksmethoden

en onderzoeksresultaten. De resultaten geven ook aan dat koeling tijdens transport niet nodig is.

Aard en inhoud van de verpakking:

abnobaVISCUM wordt geleverd in breekampullen met 1 ml injectieoplossing. De sterktes 20 mg en 2 mg hebben een geelgroene kleur. Alle andere sterktes zijn kleurloos.

Aanwijzingen voor het omgaan met de Ampullen:

Aangebroken ampullen mogen niet meer worden gebruikt voor een latere injectie. Er mogen geen ampullen worden gebruikt met een bruin verkleurde inhoud, want deze verkleuring geeft aan dat er zuurstof uit de lucht bij het middel is gekomen en dat de ampul dus beschadigd is.

Datum van goedkeuring / revisie van de samenvatting: 2009

Specifieke bronnen voor meer informatie *

1 Naam van het geneesmiddel

abnobaVISCUM®

gedifferentieerd naar de waardbomen van de mistel: (Abietis) zilverspar, (Aceris) ahorn, (Amygdali) amandel (Betulae) berk, (Crataegi) meidoorn, (Fraxini) es, (Mali) appel, (Pini) grove den en (Quercus) eik, in de sterktes 20 mg, 2 mg, 0,2 mg, 0,02 mg, D6, D10, D20, D30, volledige naam bijv.: abnobaVISCUM Abietis 20 mg of abnobaVISCUM Abietis D6.

Werkzaam bestanddeel:

a) Uitgeperst sap van de mistel van de betreffende waardboom (20 mg – 0,02 mg),

en

b) Viscum album van de betreffende waardboom ex herba recente col. D6, D10, D20, D30.

2 Categorie geneesmiddel/wettelijke categorie

Apotheekplichtig

3 Samenstelling van het geneesmiddel

3.1 Stoffen of indicatiegroep

Antroposofisch geneesmiddel

3.2 Farmaceutisch werkzame bestanddelen, kwalitatief en kwantitatief

a) Voor de sterktes 20 mg tot 0,02 mg wordt een geconcentreerd geperst sap gebruikt dat 75% bevat van het gebruikte mistelmateriaal. Dit resulteert als volgt in de sterktes 20 mg tot 0,02 mg:

1 ampul van 1 ml oplossing voor injectie bevat in

20 mg: 15 mg geperst sap van 20 mg mistel van de betreffende waardboom

2 mg: 1,5 mg geperst sap van 2,0 mg mistel van de betreffende waardboom

0,2 mg: 0,15 mg geperst sap van 0,2 mg mistel van de betreffende waardboom

0,02 mg: 0,015 mg geperst sap van 0,02 mg mistel van de betreffende waardboom

b) Voor de sterktes D6, D10, D20 en D30 geldt het volgende:

1 ampul van 1 ml vloeibare verdunding voor injectie bevat bij

D6: Viscum album van de betreffende waardboom ex herba recente col.

D6: 1 ml

D10: Viscum album van de betreffende waardboom ex herba recente col.

D10: 1 ml

D20: Viscum album van de betreffende waardboom ex herba recente col.

D20: 1 ml

D30: Viscum album van de betreffende waardboom ex herba recente col.

D30: 1 ml

3.3 Hulpstoffen

Sterktes 20 mg, 2 mg en 0,2 mg: natriummonowaterstoffsfaat 2 H₂O, ascorbinezuur, water voor injectiedoeleinden

Sterkte 0,02 mg: natriummonowaterstoffsfaat 2H₂O, natriumdwaterstoffsfaat 1H₂O, ascorbinezuur, water voor injectiedoeleinden

D6, D10, D20 en D30: geen hulpstoffen

4 Therapeutische indicaties

Volgens de antroposofische inzichten aangaande mens en natuur, met in-

* conform paragraaf 11a van de Duitse Wet op de geneesmiddelen

begrip van:

behandeling van maligne en benigne tumoren; behandeling van een maligne aandoening van de hemopoëtische organen; behandeling van gedefinieerde precancereuze klachten; preventie van recidief na oncologische operaties.

5 Contra-indicaties

Bij acute ontstekingsachtige resp. met koorts gepaard gaande aandoeningen (lichaamstemperatuur hoger dan 38 °C) moet de behandeling worden onderbroken totdat de koorts resp. de ontsteking gaat afzakken. Niet gebruiken bij een bekende overgevoeligheid voor mistelpreparaten. Er is onvoldoende ervaring met het gebruik bij kinderen en peuters.

Tot op heden zijn geen effecten bekend die tegen het gebruik van mistelpreparaten in de zwangerschap spreken. Voorzichtigheidshalve mag abnobaVISCUM in de eerste drie maanden van de zwangerschap alleen gebruikt worden bij een duidelijke indicatie.

6 Bijwerkingen

Normale reacties zijn een lichte verhoging van de lichaamstemperatuur, plaatselijke ontstekingsachtige reacties rond de plaats van de subcutane injectie en een lichte, tijdelijke zwelling van plaatselijke lymfeklieren. De door abnobaVISCUM veroorzaakte koorts moet niet worden onderdrukt met koortswerende middelen. Bij koorts die langer dan drie dagen aanhoudt moet als differentiële diagnose gedacht worden aan een infectie of tumorkoorts. Als de reacties sterker zijn dan verdraagbaar of door de arts gewenst (koorts boven 38 °C, vermoeidheid, rillerigheid, algemene malaise, hoofdpijn, tijdelijke duizeligheid,

diarree, meer moeten plassen, vermoeidheid, plaatselijke reacties groter dan 5 in doorsnede) moet de volgende injectie alleen worden gegeven nadat deze klachten zijn afgezaakt en moet de sterkte en/of de dosis worden verminderd.

In zeldzame gevallen kan er op de plaats van de injectie een onderhuidse nodulaire infiltratie optreden, een vergrote zwelling van de plaatselijke lymfeklieren en activering van ontstekingen.

Bij zeldzame allergische of allergeïde reacties zoals algemene jeuk, plaatselijke of algemene urticaria, blaren, exantheem, erytheem exsudativum multiforme (één gedocumenteerd geval), oedeem van Quincke, koude rillingen, dyspnoe, bronchospasmen en shock moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moet medisch worden behandeld.

7 Interacties met andere geneesmiddelen

Er zijn geen interacties met andere geneesmiddelen bekend.

8 Waarschuwingen

Geen informatie voorzien.

9 Belangrijkste gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

10 Posologie met individuele en dagelijkse dosis

Tenzij anders aangegeven is de dosering altijd 1 ml oplossing voor injectie van de gegeven verdunning. De behandeling moet beginnen met een sterkte van 0,02 mg, drie maal per week. De

sterkte wordt vervolgens voorzichtig verhoogd totdat de optimale dosis is bereikt. De dosering moet altijd individueel worden bepaald op basis van de respons van de patiënt.

Bepalen van de individuele dosis

De individuele dosis is de dosis waarbij de patiënt ten minste één van de volgende reacties vertoont:

a) Verandering in de subjectieve toestand

Een verbetering van de algemene en psychologische toestand, meer initiatief en mogelijk minder pijn geven aan dat de gekozen behandeling binnen het werkzame dosisbereik valt. Vermoeidheid, rillerigheid, algemene malaise, hoofdpijn en tijdelijke duizeligheid op de dag van de injectie zijn geen tekenen van intolerantie maar geven aan dat de gegeven dosering werkzaam was, maar mogelijk te hoog. Als deze symptomen de dag na de injectie niet zijn verdwenen of wanneer ze onverdraagbaar worden moet de sterkte en/of de dosis worden verminderd.

b) Lokale ontstekingsachtige reacties

Deze mogen niet groter zijn dan 5 cm in doorsnede.

c) Temperatuurreactie

Omdat de gewenste temperatuurreacties tijdens de behandeling belangrijk zijn voor het evalueren van het verloop van de behandeling moet de patiënt de basale temperatuur bijhouden. Let daarbij op het volgende:

De temperatuur moet rectaal of oraal worden opgenomen. De eerste meting moet in de ochtend voor het opstaan worden uitgevoerd, bij voorkeur voor 7 uur. De tweede meting moet worden uitgevoerd in de middag, tussen 2 uur

en 6 uur, nadat de patiënt een half uur heeft gelegen. De temperatuur moet steeds op dezelfde tijd van de dag worden opgenomen. De tweede meting moet bij voorkeur worden uitgevoerd op het moment van de individuele maximale temperatuur.

Als het nodig is om de individuele maximale temperatuur te bepalen moet de temperatuur in de loop van een dag regelmatig worden opgenomen. Daarvoor moet tussen 7 uur en 21 uur om de 2 uur worden gemeten nadat de patiënt gelegen heeft.

Er komen drie soorten temperatuurreacties voor:

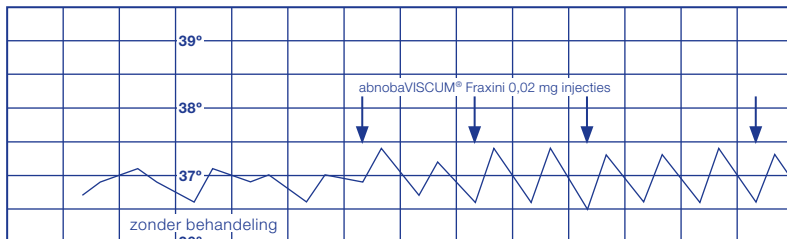
1. Onmiddellijke reactie: een enkele verhoging van de temperatuur na de injectie.
2. Ritmische reactie: herstel van het fysiologische ochtend/avondtemperatuurverschil van ten minste 0,5 °C (afb. 3).
3. Vertraagde reactie: in de loop van de behandeling wordt de gemiddelde temperatuur hoger. In zulke gevallen moet ook het subfebriele bereik worden gecontroleerd (afb. 4).

Bij sommige patiënten komt er slechts één temperatuurreactie voor. Bij de meeste patiënten is er echter sprake van een combinatie van de drie soorten reacties.

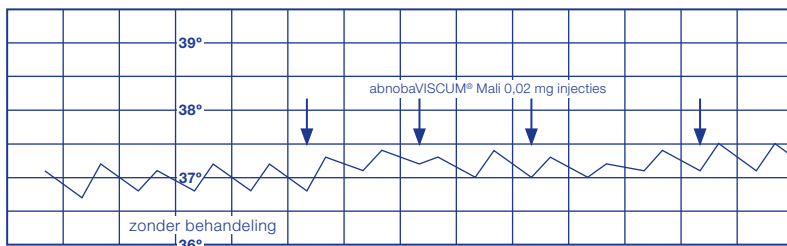
d) Immunologische reactie

Bijvoorbeeld een hoger aantal leukocyten (boven alle absolute lymfocyten- en/of eosinofieltellingen). Verbetering van de cellulaire toestand van de immuniteit via de Multitest Mérioux® of het tellen van de lymfocytensubpopulaties.

De individuele dosis kan al bij een sterkte van 0,02 mg bereikt zijn. Zo



Afbeelding 3: Voorbeeld van temperatuurreactie



Afbeelding 4: Voorbeeld van temperatuurreactie

niet, dan wordt de concentratie stapsgewijs verhoogd naar de sterktes 0,2 mg, 2 mg en 20 mg, steeds met 3 injecties per week. Omdat er bij het wisselen van sterkte hevige reacties kunnen optreden moet er eerst een ½ ampul van de volgende hogere sterkte worden geïnjecteerd.

Als er bij de sterkte 0,02 mg zeer hevige reacties optreden moet de sterkte D6 gebruikt worden. Als ook bij deze sterkte te hevige reacties optreden moet slechts een-derde van de ampul gebruikt worden, of moet worden overgegaan op de sterkte D10 of op abnobaVISCUM van een andere waardboom.

Als geen van de genoemde reacties kunnen worden opgewekt kan het volgende geprobeerd worden:

- veranderen van de frequentie van de injecties

- er kan worden overgegaan op abnobaVISCUM van een andere waardboom.

Bij tumorkoorts - ook in de zin van B-symptomen bij lymfomen - wordt met lage concentraties gestreeft naar een normalisering van de basale temperatuur en het herstellen van een fysiologisch ritme. In deze gevallen wordt het verloop van de aandoening beoordeeld aan de hand van de lokale ontstekingsreacties, het algemene welbevinden en de standaard oncologische criteria.

Doorgaande behandeling

De individuele dosis (zie boven) moet in ritme worden gebracht door het gebruik van lagere sterktes. Als de individuele dosis bijvoorbeeld de sterkte 2 mg is, dan kan de sterkte 2 mg worden toegediend op maandag en de sterkte 0,2 mg op woensdag en vrijdag.

Als de wijze van reageren van de patiënt in de loop van de behandeling verandert moet ook de individuele dosis worden aangepast. Naast de algemene toestand en locale- en temperatuurreacties kunnen ook immunologische parameters worden gebruikt om het vermogen tot reageren te beoordelen.

Ook tijdens bestraling of chemotherapie en na een operatie kan de individuele wijze van reageren van de patiënt veranderen en moet de dosis mogelijk worden aangepast.

Na onderbrekingen van meer dan 4 weken moet de behandeling hervat worden met een halve aanvangsdosis.

Posologie bij een verminderde nierfunctie

Als hierboven aangegeven. Er zijn geen gebruiksbepalingen.

11 Methode en duur van toediening

Methode:

Subcutane injectie

In bijzondere gevallen kan de benodigde dosis van de sterktes D6 tot D30 worden gemengd met een oplossing voor intraveneuze infusie (fysiologisch zout of 5% glucoseoplossing) en worden toegediend via langzame i.v. infusie. De infusie van 250 ml moet ten minste 30 minuten duren. In het geval van maligne effusies kan de infusie, na de benodigde punctie, rechtstreeks in de betrokken lichaamsholte worden gegeven.

Omdat de preparaten worden geproduceerd onder strikte bescherming tegen oxidatie moeten ze onmiddellijk na het openen van de ampul worden geïnjecteerd. Geopende ampullen moeten

onmiddellijk worden weggegooid.

Plaats:

Injecteer zo mogelijk in de buurt van de tumor of metastases en kies bij elke toediening bij voorkeur een andere injectieplaats (verschillende plaatsen in de buik, dij of bovenarm). Injecteer niet in ontstoken huddelen (bijv. lokale reactie) of bestraalde delen van de huid. Pas uitsluitend de subcutane injectietechniek toe.

Tijdstip:

Geef de injecties zo mogelijk in de ochtend tijdens de fase van de verhoogde temperatuur. Patiënten wordt aangeraaden daarna te rusten.

Duur:

In principe is er geen beperking aan de duur van de behandeling. De duur wordt bepaald door de arts, op basis van de kans op een tumorrecidief, de individuele resultaten en de toestand van de patiënt. Als de toestand van de patiënt stabiel is kunnen na twee jaar twee ampullen per week geïnjecteerd worden. Na drie jaar kan de behandeling vier weken worden onderbroken na elke acht weken behandeling. Na elke onderbreking moet de behandeling weer worden begonnen met de inleidende behandeling zoals beschreven in de instructies voor de dosering. Als de prognose na zeven jaar gunstig is kan de behandeling met abnobaVISCUM worden gestaakt. Gedurende tijden van psychologische en lichamelijke spanning, met name bij tussentijdse virale aandoeningen, moeten patiënten beter worden gecontroleerd. Het is belangrijk om tijdens vakanties of op reis door te gaan met de behandeling.

12 Noodmaatregelen, klachten en anti-dota

Gradatie I

Ernstige huidreacties, urticaria etc.

verdwijnen zonder verdere behandeling binnen twee dagen na het onderbreken van de toediening.

Koude rillingen

kunnen worden behandeld met het aanbrengen van uitwendige warmte.

Gradatie II

Dyspnoe

verdwijnt in de meeste gevallen na een paar minuten.

Zo niet, dan moeten antihistaminen worden gebruikt. Bij onvoldoende reacties moeten intraveneuze corticosteroïden worden toegediend, bijv. 100 mg prednisolon.

Gradatie III

Shock

vereist de onderstaande volgorde van geneesmiddelen en dosering:

1. Adrenaline 0,05 – 0,1 mg i.v., dat wil zeggen, 1 ml adrenaline 1 : 1000 verdund met 9 ml fysiologische zoutoplossing, waarvan 0,5 – 1 ml wordt gegeven als langzame intraveneuze toediening. Deze dosis wordt na 1 – 2 minuten herhaald, afhankelijk van de reactie en de toestand van de patiënt. De bloeddrukwaarden en met name de hartwerking (aritmie) moeten goed worden gecontroleerd.

2. Intraveneuze corticosteroïden, bijv.,

prednisolon, in een dosis van ten minste 500 tot 1000 mg.

3. Als volumesubstitutie 5% albumineoplossing. Bij een ernstig incident wordt de hier beschreven procedure, eerst adrenaline, dan corticosteroïden, aanbevolen omdat een onmiddellijk effect alleen kan worden bereikt met adrenaline.

De voorgestelde corticosteroïden voor toediening als tweede middel, in de gegeven hoge dosis, hebben 5 – 10 minuten nodig effect te krijgen en deze tijd moet worden overbrugd door de werking van adrenaline.

Afhankelijk van het klinische beeld zijn naast deze medicamenteuze behandeling andere maatregelen geïndiceerd, zoals de juiste positie van de patiënt, beademing en hartmassage.

13 Farmacologische en toxicologische eigenschappen

De cytostatische en immunomodulerende eigenschappen van volledige extracten van *Viscum album* zijn beschreven in vitro, bij laboratoriumdieren en bij mensen. Uit dieronderzoeken aangaande de acute en subacute toxiciteit blijkt een goed therapeutisch bereik van de gebruikte preparaten. Testen op bacteriële stammen (Ames salmonella/microsome plate incorporation assay) geven geen indicatie voor mutageniciteit. Er zijn geen onderzoeken beschikbaar aangaande chronische toxiciteit, reproductietoxiciteit en cancerogeniteit. Om methodologische redenen zijn er geen onderzoeken uitgevoerd aangaande de farmacokinetiek en biologische beschikbaarheid.

14 Overige informatie

De sterktes 20 mg en 2 mg hebben een groen-gele kleur.

15 Houdbaarheid

Sterktes 20 mg, 2 mg, 0,2 mg en 0,02 mg: De preparaten hebben een houdbaarheid van drie jaar bij bewaren tussen 2 °C en 13 °C. Het preparaat moet onmiddellijk na het openen van de ampul worden gebruikt.

Sterktes D6, D10, D20 en D30: De preparaten hebben een houdbaarheid van vijf jaar bij normaal bewaren. Het preparaat moet onmiddellijk na het openen van de ampul worden gebruikt.

16 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Sterktes 20 mg, 2 mg, 0,2 mg en 0,02 mg: Bewaren bij 2 – 13°C. Niet in de vriezer bewaren.

Verdunning D 6 – D 30: Geen.

17 Farmaceutische vormen en verpakkingen

Alle abnobaVISCUM preparaten:

Doosje met 8 ampullen van 1 ml oplossing voor injectie of vloeibare verdunning voor injectie. Doosje met 48 ampullen van 1 ml oplossing voor injectie of vloeibare verdunning voor injectie.

Sterktes 20 mg tot 0,02 mg: Doosje met 21 ampullen van 1 ml oplossing voor injectie

18 Datum van herziening van de tekst
Augustus 2007

19 Naam of bedrijf en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ABNOBA GMBH
Hohenzollernstr. 16
D-75177 Pforzheim
Tel.: +49 (0) 7231 - 31 50 50
Fax +49 (0) 7231 - 35 87 14



Geselecteerde literatuur voor meer informatie

Voor medische professionals

Büssing A.: Mistletoe – The Genus *Viscum*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 2000.

Eisenbraun J., Huber R., Kröz M., Schad F., Scheer R.: Quality of life in breast cancer patients during chemotherapy and concurrent therapy with a mistletoe-extract of the apple tree, *Phytomedicine* 14 SVII 35, Elsevier-Verlag München (2007) Abstract

Kienle G.S., Kiene H.: Complementary Cancer Therapy: A Systematic Review on Prospective Clinical Trials on Anthroposophic Mistletoe Extracts, *European Journal of Medical Research* 12:103-119 (2007)

Klein R., Claßen K., Fischer S., Errenst M., Scheffler A., Stein G.M., Scheer R. und H.B. von Laue: Induction of Antibodies to Viscotoxins A1, A2, A3, and B in Tumour Patients During Therapy with an Aqueous Mistletoe Extract, *European Journal of Medical Research* 7, 359 - 367 (2002)

Klein, R., Franz M., Wacker R., Claßen K., Scheer R., von Laue H.B., Stoeva S., Voelter W.: Demonstration of Antibodies to the Chitin-Binding Mistletoe Lectin (CBML) in Tumor Patients before and during Therapy with an Aqueous Mistletoe. Extract, *European Journal of Medical Research* 9, 316-322 (2004)

Kröz M., Schad F., Matthes B., Pickartz H., Girke M.: Blut- und Gewebseosinophilie, Mistellektin-Antikörper und Lebensqualität bei einer Mammakarzinom-Patientin unter intratumoraler und subkutaner Misteltherapie, *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 9, 160-167 (2002) **English Summary**

Mabed M., El-Helw L., Shamaa S.: Phase II study of viscum fraxini-2 in patients with advanced hepatocellular carcinoma, *British Journal of Cancer* 90 (1), 65-69 (2004)

Matthes H., Matthes B. und S. Biesenthal: Survey of Unconventional Hepatitis C Therapy with an Aqueous Mistletoe Extract and *Lycopersicon esculentum*, Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, the American Association for the Study of Liver Diseases, the Gastroenterology Research Group, the Society of the Alimentary Tract, and the American

Society for Gastrointestinal Endoscopy, April 2000, Gastroenterology 118, No. 4, Suppl. 2, P221 (2000) Abstract

Scheer R., Bauer R., Becker H., Berg P.A., Fintelmann V. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumortherapie – Grundlagenforschung und Klinik, KVC Verlag, Essen, 2001. **English Summaries**

Scheer R., Bauer R., Becker H., Fintelmann V., Kemper F.H., Schilcher H. (Hrsg.): Fortschritte in der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinischer Anwendung, KVC Verlag, Essen, 2005. **English Summaries**

Scheer R., Alban S., Becker H., Holzgrabe U., Kemper F.H., Kreis W., Matthes H., Schilcher H. (Hrsg.): Die Mistel in der Tumortherapie 2. Aktueller Stand der Forschung und klinische Anwendung, KVC Verlag, Essen, 2009. **English Summaries**

Rostock, M., Huber, R., et al.: Anticancer activity of a lectin-rich mistletoe extract injected intratumorally into human pancreatic cancer xenografts, Anticancer Res 25(3B): 1969-75 (2005)

Kienle G.S., Kiene H., Albonico H.-U.: Anthroposophische Medizin in der klinischen Forschung, Wirksamkeit, Nutzen, Wirtschaftlichkeit, Sicherheit, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2006. German Language

Kienle G.S., Kiene H.: Die Mistel in der Onkologie – Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2003. German Language

**Voor meer literatuur en informatie met betrekking tot
specifieke vormen van behandeling kunt u contact opnemen
met onze afdeling Research**

Neem contact met ons op:

Tel.: + 49 (0)7231 - 31 50 50 Fax: + 49 (0) 7231 - 35 87 14

E-mail: info@abnoba.de

Websites:

www.abnoba.de Beschikbaar in Engels

www.mistel-therapie.de (www.mistel-therapie.de/mistletoe.html)

Geselecteerde literatuur voor meer informatie

Voor patiënten

Onze patiëntenbrochure is beschikbaar ook in Duits, Engels, Spaans en Turks.



Stuurt u ons alstublieft uw opmerking
en ideeën ter verbetering van deze brochure toe.

WALA-Nederland B.V.

Verrijn Stuartlaan 48
2288 EN Rijswijk

Telefoon ++31(0)70. 395 09 54
Fax ++31(0)70. 319 11 58
eMail: info@abnoba.nl
www.abnoba.nl

ABNOBA GmbH

Hohenzollernstraße 16
75177 Pforzheim | Germany

Telefoon ++49(0)72 31. 31 50 50
Fax ++49(0)72 31. 35 87 14
eMail: info@abnoba.de
www.abnoba.de