

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

VISTABEL

4 Allergan jednotky/0,1 ml prášok na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Botulotoxín typ A<sup>1</sup> .....4 Allergan jednotky v 0,1 ml rekonštituovaného injekčného roztoku.

<sup>1</sup> *Clostridium botulinum*

Jednotky Allergan nemožno zamieňať s inými liekmi s obsahom botulotoxínu.

Injekčná liekovka s 50 jednotkami.

Injekčná liekovka so 100 jednotkami.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely prášok

Liek VISTABEL vyzerá ako jemná biela usadenina, ktorú možno ťažko vidieť na dne injekčnej liekovky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

VISTABEL je indikovaný na dočasné zlepšenie vzhľadu:

- miernych až hlbokých vertikálnych vrások pozorovaných pri maximálnom mračení sa medzi obočiami (glabélárne vrásky) a/alebo
- miernych až hlbokých laterálnych vrások očnému kútiku (vrások v tvare stopy vrany) pozorovaných pri maximálnom úsmeve a/alebo
- miernych až hlbokých vrások na čele pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí obočia,

keď má hĺbka vrások na tvári vážny psychologický dopad na dospelých pacientov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Prezrite si nižšie opísané osobitné odporúčania pre každú indikáciu.

Jednotky botulotoxínu nemožno navzájom zamieňať medzi jednotlivými liekmi. Dávky odporúčané v jednotkách Allergan sú odlišné od iných liekov s obsahom botulotoxínu.

### Starší pacienti

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje zo štúdie 3. fázy s VISTABELOM s pacientmi staršími ako 65 rokov (pozri časť 5.1).

U starších pacientov nie je potrebná osobitná úprava dávkovania.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť VISTABELU v liečbe glabulárnych vrások pozorovaných pri maximálnom mračení sa, vrások v tvare stopy vrany pozorovaných pri maximálnom úsmeve alebo vrások na čele pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí obočia u jedincov vo veku do 18 rokov neboli dokázané.

Použitie VISTABELU sa neodporúča u jedincov do 18 rokov (pozri časť 4.4).

### Spôsob podávania

VISTABEL môžu podať len lekári s príslušnými kvalifikáciami a skúsenosťami s touto liečbou a s použitím požadovaného vybavenia.

VISTABEL sa po rekonštitúcii musí použiť len na jedno podanie injekcie(i) pacientovi. Zvyšok nepoužitého lieku sa musí zlikvidovať podľa pokynov v časti 6.6. Pri príprave a podávaní lieku, ako aj jeho inaktivácii a likvidácii zvyšného nepoužitého roztoku, sú potrebné osobitné opatrenia (pozri časti 4.4 a 6.6).

Odporúčaný injekčný objem na jedno svalové miesto je 0,1 ml. Pozri tiež tabuľku riedenia v časti 6.6.

Pokyny na použitie, zaobchádzanie s liekom a likvidáciu injekčných liekoviek nájdete v časti 6.6.

Pri podávaní je potrebné sa ubezpečiť, že VISTABEL nebude podaný do krvných ciev, ak sa podáva do vertikálnych vrások medzi obočiami pri maximálnom mračení sa (tiež nazývaných ako glabulárne línie), do laterálnych vrások očnému kútiku pozorovaných pri maximálnom úsmeve (tiež nazývaných ako línie v tvare stopy vrany) alebo do vrások na čele pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí obočia, pozri časť 4.4.

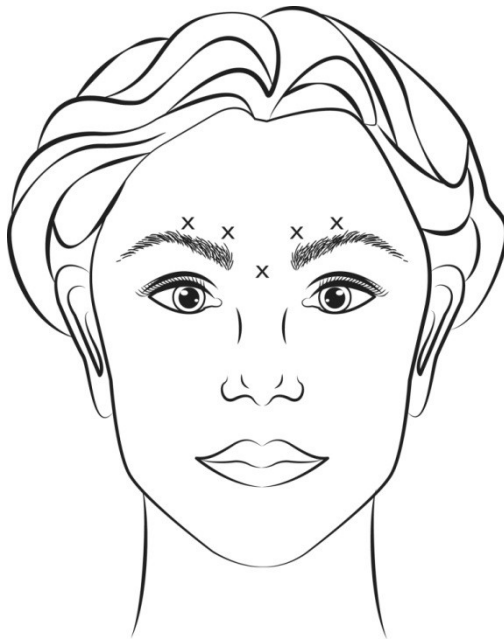
Liečebné intervaly nesmú byť častejšie ako každé tri mesiace.

### Pokyny týkajúce sa podávania do glabulárnych vrások pozorovaných pri maximálnom mračení sa:

Rekonštituovaný VISTABEL (50 jednotiek/1,25 ml alebo 100 jednotiek/2,5 ml) sa podá injekčne pomocou sterilnej injekčnej ihly s veľkosťou 30 G. 0,1 ml (4 jednotky) sa podá v každom z 5 injekčných miest (pozri Obrázok č. 1): 2 injekcie do každého svalu corrugator (zvrášťovač obočia) a 1 injekcia do svalu procerus (štíhly sval) s celkovou dávkou 20 jednotiek.

Pred podaním injekcie sa má palec alebo ukazovák pevne položiť pod dráhový okraj s cieľom zabrániť extravazácii pod dráhovým okrajom. Počas podania musí ihla smerovať nahor a do stredu. Na zníženie rizika ptózy očnému viečka sa nesmie prekročiť maximálna dávka 4 jednotky pre každé miesto vpichu ako aj počet miest vpichu. Ďalej sa musí zabrániť podaniu injekcií v blízkosti svalu levator palpebrae superioris obzvlášť u pacientov s veľkými komplexmi sťahovača obočia (depressor superciliae). Injekcie do svalu corrugator sa musia vykonať v strednej časti tohto svalu a aspoň 1 cm nad oblúkom obočia.

Obrázok č. 1:



Zlepšenie hĺbky glabelárnych vrások pozorovaných pri maximálnom mračení sa obyčajne objaví do jedného týždňa po liečbe. Účinok je viditeľný až do 4 mesiacov po podaní injekcie.

*Pokyny týkajúce sa podávania do vrások v tvare stopy vrany pozorované pri maximálnom úsmeve:*

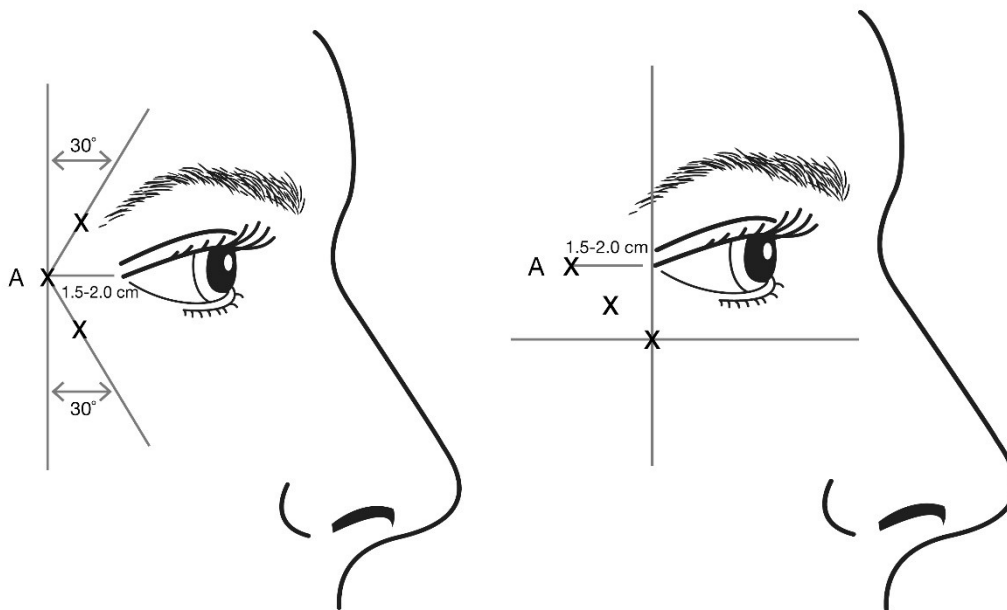
Rekonštituovaný VISTABEL (50 jednotiek/1,25 ml alebo 100 jednotiek/2,5 ml) sa podá injekčne pomocou sterilnej injekčnej ihly s veľkosťou 30 G. 0,1 ml (4 jednotky) sa podá do každého z 3 injekčných miest na každej strane (spolu 6 injekčných miest) do laterálneho svalu orbicularis oculi v celkovej dávke 24 jednotiek s celkovým objemom 0,6 ml (12 jednotiek na jednej strane).

Na zníženie rizika ptózy očného viečka sa nesmie prekročiť maximálna dávka 4 jednotky pre každé miesto vpichu ako aj počet miest vpichu. Okrem toho, injekcie sa majú podávať v odstupe od okraja očnice, čím sa zabezpečí bezpečná vzdialenosť od svalu kontrolujúceho dvíhanie očného viečka.

Injekcie sa majú podať šikmým hrotom injekčnej ihly otočeným smerom nahor a smerom od oka. Prvá injekcia (A) sa podá približne 1,5 až 2,0 cm do spánkovej oblasti pri očnom kútiku a hneď do spánkovej oblasti pri očnom oblúku. Ak sú línie v oblasti stopy vrany nad laterálnym očným kútikom a pod ním, podajte injekciu, ako je to znázornené na Obrázku č. 2. V prípade ak sú línie v oblasti stopy vrany hlavne pod laterálnym očným kútikom, podajte injekciu, ako je to znázornené na Obrázku č. 3.

Obrázok č. 2:

Obrázok č. 3:



Pri súbežnej liečbe s glabelárnymi vráskami pozorovanými pri maximálnom mračení sa je dávka 24 jednotiek pri vráskach v tvare stopy vrany pozorovaných pri maximálnom mračení sa a 20 jednotiek pri glabelárných vráskach (pozri Pokyny týkajúce sa podávania do glabelárných vrások a Obrázok č. 1), celková dávka 44 jednotiek s celkovým objemom 1,1 ml.

Zlepšenie závažnosti vrások v tvare stopy vrany pozorované pri maximálnom úsmeve podľa hodnotenia skúšajúcim nastalo do jedného týždňa liečby. Účinok bol viditeľný s mediánom 4 mesiacov od podania injekcie.

Pokyny týkajúce sa podávania lieku do vrások na čele pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí obočia:

Rekonštituovaný VISTABEL (50 jednotiek/1,25 ml alebo 100 jednotiek/2,5 ml) sa podáva injekčne pomocou sterilnej injekčnej ihly s veľkosťou 30 G. Do každého z 5 injekčných miest v čelovom svalu (m. frontalis) sa podá 0,1 ml (4 jednotky) v celkovej dávke 20 jednotiek s celkovým objemom 0,5 ml (pozri Obrázok č. 4).

Celková dávka na liečbu vrások na čele (20 jednotiek) spolu s glabelárnymi vráskami (20 jednotiek) je 40 jednotiek/1,0 ml.

Na identifikáciu miesta vhodného na podanie injekcií do čelového svalu sa má posúdiť celkový vzťah medzi veľkosťou čela jedinca a distribúciou aktivity čelového svalu.

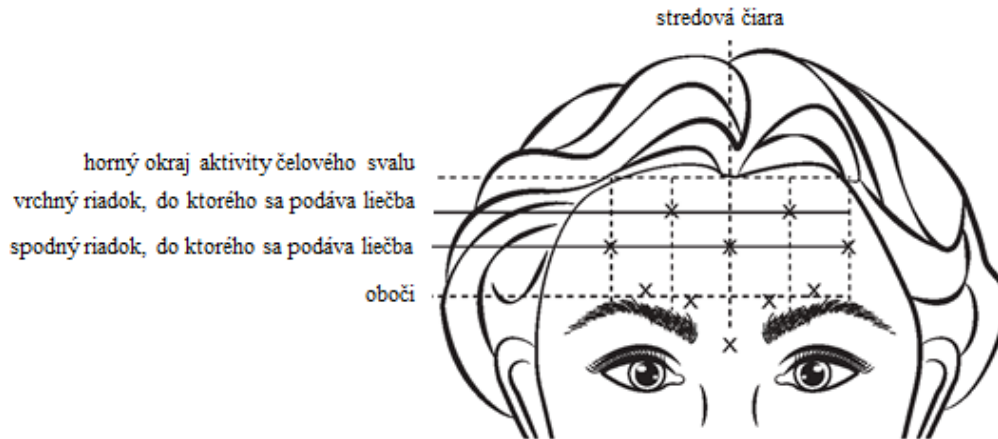
Nasledovné horizontálne riadky, do ktorých sa podáva liečba, sa majú lokalizovať pomocou miernej palpitácie čela v pokoji a pri maximálnom zdvihnutí obočia:

- horný okraj aktivity čelového svalu: približne 1 cm nad najvrchnejšou čelovou vráskou
- spodný riadok, do ktorého sa podáva liečba: v strede medzi horným okrajom aktivity čelového svalu a obočím, najmenej 2 cm nad obočím
- vrchný riadok, do ktorého sa podáva liečba: v strede medzi horným okrajom aktivity čelového svalu a spodným riadkom, do ktorého sa podáva liečba.

5 injekcií sa má umiestniť do priesečníka horizontálnych riadkov, do ktorých sa podáva liečba, s nasledovnými vertikálnymi orientačnými bodmi:

- Na spodnom riadku, do ktorého sa podáva liečba, v stredovej línii tváre a 0,5 – 1,5 cm mediálne k nahmatanej dočasnej spojenej línii (dočasná vyvýšenina); zopakovať na druhej strane.
- Na hornom riadku, do ktorého sa podáva liečba, v strede laterálnych a mediálnych miest na spodnom riadku, do ktorého sa podáva liečba; zopakovať na druhej strane.

Obrázok č. 4:



Zlepšenie hĺbky vrások na čele pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí obočia nastalo do jedného týždňa liečby. Účinok bol viditeľný približne 4 mesiace od podania injekcie.

Pri súbežnej liečbe glabulárnych vrások a vrások v tvare stopy vrany je celková dávka 64 jednotiek, a tá pozostáva z 20 jednotiek pre čelové línie, 20 jednotiek pre glabulárne línie (pozri Pokyny týkajúce sa podávania do glabulárnych línií a Obrázok č. 1) a 24 jednotiek pre línie v tvare stopy vrany (pozri Pokyny týkajúce sa podávania do vrások v tvare stopy vrany a Obrázok č. 2 a 3).

### **Všeobecné informácie**

V prípade zlyhania liečby po prvom liečebnom zákroku, t.j. v prípade absencie výrazného zlepšenia v porovnaní so začiatočným stavom jeden mesiac po podaní injekcie, možno zvážiť nasledovné spôsoby:

- Analýza príčin zlyhania, napr. podanie injekcie do nesprávnych svalov, nesprávna injekčná technika, tvorba protilátok neutralizujúcich toxín, nedostatočná dávka;
- Prehodnotenie významnosti liečby botulotoxínom typ A;

Pri absencii akýchkoľvek nežiaducich účinkov po prvom liečebnom zákroku začnite druhý liečebný zákrok s časovým odstupom medzi jednotlivými liečebnými zákrokmi najmenej tri mesiace.

V prípade nedostatočnej dávky pri glabulárnych vráskach pozorovaných pri maximálnom úsmeve začnite druhý liečebný zákrok s tým, že upravíte celkovú dávku až do 40 alebo 50 jednotiek so zohľadnením analýzy predchádzajúceho zlyhania liečby.

Účinnosť a bezpečnosť opakovaného podávania injekcií lieku VISTABEL nad rámec 12 mesiacov sa neskúmali.

### **4.3 Kontraindikácie**

VISTABEL je kontraindikovaný

- u pacientov so známou precitlivosťou na botulotoxín typu A alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- v prítomnosti myastenie gravis alebo Eatonovho-Lambertovho syndrómu;
- v prítomnosti infekcie v navrhovaných injekčných miestach.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri príprave a podávaní lieku, ako aj jeho inaktivácii a likvidácii zvyšného nepoužitého roztoku, sú potrebné osobitné opatrenia (pozri časti 4.2 a 6.6).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v zásade „bez sodíka“.

Pred podaním VISTABELU je nevyhnutné poznať všetky dôležité anatomické vzťahy a akékoľvek zmeny spôsobené predchádzajúcimi operačnými výkonmi a vyvarovať sa podaniu do citlivých anatomických štruktúr.

Odporúčané dávkovanie a frekvencia podávania VISTABELU sa nemajú prekračovať.

Po podaní injekcie botulotoxínu sa môže veľmi zriedkavo objaviť anafylaktická reakcia. Musia byť preto k dispozícii epinefrín (adrenalín) alebo akékoľvek iné antianafylaktické opatrenia.

Pacienti s neznámymi neuromuskulárnymi ochoreniami majú zvýšené riziko klinicky významných systémových účinkov vrátane závažnej dysfágie a respiračných porúch po bežných dávkach botulotoxínu typu A. V niektorých takýchto prípadoch trvala dysfágia niekoľko mesiacov a vyžadovala si umiestnenie žalúdočnej sondy (pozri časť 4.3).

Opatrnosť pri používaní VISTABELU je potrebná aj pri liečbe pacientov s amyotrofnou laterálnou sklerózou alebo s periférnymi neuromuskulárnymi poruchami.

Nežiaduce reakcie pravdepodobne súvisiace s rozširovaním sa toxínu ďalej od miesta podania sa pri použití botulotoxínu hlásili veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8). Pacienti liečení odporúčanými dávkami môžu pociťiť zvýšenú slabosť svalov. Ťažkosti s prehĺtaním a dýchaním sú závažné nežiaduce účinky a môžu spôsobiť smrť. Injekcia VISTABELU sa neodporúča pacientom s dysfágiou a aspiráciou v anamnéze.

Pacienti alebo ich ošetrovatelia musia byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia poruchy prehĺtania, reči alebo dýchania.

Príliš časté alebo nadmerné dávkovanie môže zvýšiť riziko tvorby protilátok. Tvorba protilátok môže viesť k zlyhaniu liečby botulotoxínom typu A aj v prípade iných indikácií.

Ako pri akomkoľvek injekčnom podaní, s podaním injekcie sa spája lokalizovaná bolesť, zápal, parestézia, znížená citlivosť, bolestivosť, opuch/edém, erytém, lokalizovaná infekcia, krvácanie a/alebo modriny. Bolesť súvisiaca s injekčnou ihlou a/alebo úzkosť viedli k vazovagálnym reakciám vrátane prechodnej symptomatickej hypotenzie a synkopy.

Pri používaní VISTABELU sa musí postupovať opatrne v prítomnosti zápalu v navrhovanom mieste (navrhovaných miestach) podania injekcie alebo keď cieľové svaly vykazujú nadmernú slabosť alebo atrofiu.

Je potrebné dbať na to, aby sa VISTABEL nepodal do krvnej cievy, ak sa podáva do glabulárnych vrások pri maximálnom mračení, do vrások v tvare stopy vrany pri maximálnom úsmeve alebo do vrások na čele pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí obočia, pozri časť 4.2.

Existuje riziko ptózy očného viečka po liečbe. Pozrite si časť 4.2 pokyny podávania, ako toto riziko minimalizovať.

Použitie VISTABELU sa neodporúča u jedincov do 18 rokov. U pacientov starších ako 65 rokov existujú obmedzené klinické údaje z 3. fázy s VISTABELOM.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Teoreticky môže byť účinok botulotoxínu zosilnený aminoglykozidovými antibiotikami, spektinomycínom alebo inými liekmi, ktoré ovplyvňujú nervovosvalový prenos (napr. nervovosvalové blokátory).

Vplyv podania rôznych botulotoxínových sérotypov v rovnakom čase alebo v priebehu niekoľkých mesiacov nie je známy. Nadmerná nervovosvalová slabosť sa môže exacerbovať po podaní ďalšieho botulotoxínu pred uplynutím účinkov skôr podaného botulotoxínu.

Nevykonal sa žiadne špecifické testy na stanovenie možných klinických interakcií s inými liekmi. Pri tejto indikácii sa nehlásili žiadne iné interakcie klinického významu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití botulotoxínu typu A u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. VISTABEL sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

##### Dojčenie

Nie sú k dispozícii informácie o tom, či sa VISTABEL vylučuje do materského mlieka. Použitie VISTABELU počas dojčenia sa neodporúča.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii adekvátne údaje o účinkoch používania botulotoxínu typu A na plodnosť u žien vo fertilnom veku. Štúdie na samcoch a samiciach potkanov preukázali pokles fertility (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nevykonal sa žiadne štúdie týkajúce sa vplyvov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. VISTABEL však môže spôsobiť asténiu, svalovú slabosť, závrat a poruchy videnia, ktoré môžu ovplyvniť vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### **a) Všeobecné**

Pri glabulárnych vráskach pozorovaných pri maximálnom mračení sa v kontrolovaných klinických skúškach pozorovali nežiaduce udalosti považované skúšajúcimi za súvisiace s VISTABELOM u 23,5 % (placebo: 19,2 %) pacientov. V 1. liečebnom cykle v pivotných kontrolovaných klinických skúškach sa pri vráskach v tvare stopy vrany pozorovaných pri maximálnom úsmeve hlásili takéto udalosti u 7,6 % (24 jednotiek pri samotných vráskach v tvare stopy vrany) a 6,2 % (44 jednotiek: 24 jednotiek pri vráskach v tvare stopy vrany podaných súbežne s 20 jednotkami pri glabulárnych líniiach) pacientov v porovnaní so 4,5 % pri placebe.

Nežiaduce udalosti, ktoré skúšajúci považovali za súvisiace s VISTABELOM, sa hlásili v 1. liečebnom cykle klinických skúšaní pri vráskach na čele pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí

obočia u 20,6 % pacientov liečených 40 jednotkami (20 jednotiek do čelového a 20 jednotiek do glabelárneho komplexu) a u 14,3 % pacientov liečených 64 jednotkami (20 jednotiek do čelového, 20 jednotiek do glabelárneho komplexu a 24 jednotiek do oblastí laterálnych vrások očného kútika) v porovnaní s 8,9 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Nežiaduce reakcie môžu súvisieť s liečbou, injekčnou technikou alebo oboma. Obyčajne sa nežiaduce reakcie vyskytujú počas prvých niekoľkých dní po podaní injekcie a sú prechodné. Väčšina hlásených nežiaducich udalostí bolo miernych až stredne závažných.

Očakávaný farmakologický účinok botulotoxínu je lokálna slabosť svalov. Hlásila sa však slabosť prilahlých svalov a/alebo vzdialených svalov od miesta podania injekcie. Blefaroptóza, ktorá môže súvisieť s technikou podania, je v súlade s farmakologickým účinkom VISTABELU. Ako sa očakáva v prípade akejkolvek injekčnej procedúry, v súvislosti s podaním injekcie možno pozorovať bolesť/pálenie/štipanie, edém a/alebo tvorbu modrín. Po podaní injekcie botulotoxínu sa hlásila aj horúčka a syndróm podobný chrípke.

### **b) Nežiaduce účinky – frekvencia**

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa tried orgánových systémov a frekvencia je nasledovná: Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); Časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Menej časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); Zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ).

#### *Glabeledárne vrásky*

V dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa po podaní VISTABELU 20 jednotiek na samotné glabeledárne vrásky hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Preferovaný termín</b>	<b>Frekvencia</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia	Menej časté
Psychické poruchy	Úzkosť	Menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, parestézia	Časté
	Závraty	Menej časté
Poruchy oka	Ptóza očného viečka	Časté
	Blefaritída, bolesť oka, porucha videnia (vrátane rozmazaného videnia)	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Časté
	Sucho v ústach	Menej časté
Poruchy kože a podkožných tkanív	Ěrytém, napätie kože	Časté
	Edém (tváre, očných viečok, periorbitálny), reakcia fotosenzitivity, svrbenie, suchá koža	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Lokalizovaná slabosť svalov	Časté
	Šklbanie svalov	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť tváre, opuch v mieste podania injekcie, ekchymóza, bolesť v mieste podania injekcie, podráždenie v mieste podania injekcie	Časté
	Syndróm podobný chrípke, asténia, horúčka	Menej časté

*Línie v tvare stopy vrany s glabeledárnymi vráskami alebo bez nich*



V dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa po podaní injekcie VISTABELU pri vráskach v tvare stopy vrany s glabelárnymi vráskami alebo bez nich hlásili Nasledovné nežiaduce reakcie :

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Preferovaný termín</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy oka	Opuch očných viečok	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Hematóm v mieste podania injekcie*	Časté
	Krvácanie v mieste podania injekcie*	Menej časté
	Bolesť v mieste podania injekcie*	Menej časté
	Parestézia v mieste podania injekcie	Menej časté

\*nežiaduce reakcie súvisiace s procedúrou

Vrásky na čele a glabelárne vrásky s vráskami v tvare stopy vrany alebo bez nich

V dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa po podaní injekcie VISTABELU pri súbežnej liečbe vrások na čele a glabelárnych vrások s vráskami v tvare stopy vrany alebo bez nich hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Preferovaný termín</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté
Poruchy oka	Ptóza očného viečka <sup>1</sup>	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Napätie kože	Časté
	Ptóza obočia <sup>2</sup>	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Podliatiny v mieste podania injekcie*	Časté
	Hematóm v mieste podania injekcie*	Časté
	Bolesť v mieste podania injekcie*	Menej časté

<sup>1</sup>Medián času do výskytu ptózy očného viečka bol 9 dní po liečbe

<sup>2</sup>Medián času do výskytu ptózy obočia bol 5 dní po liečbe

\*nežiaduce reakcie súvisiace s procedúrou

Po opakovanom podaní dávky sa nepozorovali žiadne zmeny v celkovom profile bezpečnosti.

**c) Údaje po uvedení lieku na trh (frekvencia neznáma)**

Nasledovné nežiaduce reakcie alebo medicínsky relevantné nežiaduce udalosti sa hlásili od uvedenia lieku na trh na liečbu glabelárnych línií, vrások v tvare stopy vrany a iných klinických indikácií:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Preferovaný termín</b>
Poruchy imunitného systému	Anafylaxia, angioedém, sérová choroba a urtikária
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia
Poruchy nervového systému	Brachiálna plexopatia, dysfónia, dyzartria, faciálna paréza, znížená citlivosť, zoslabnutie svalstva, myastenia gravis, periférna neuropatia, parestézia, radikulopatia, synkopa, faciálne ochrnutie

Poruchy oka	Glaukóm s uzavretým uhlom (na liečbu blefarospazmu), ptóza viečka, lagofthalmus, strabizmus, rozmazané videnie a poruchy videnia, suché oko, edém očného viečka
Poruchy ucha a labyrintu	Hypoakúzia, tinnitus, vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Aspiračná pneumónia, dýchavičnosť, bronchospazmus, respiračná depresia, respiračné zlyhanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, hnačka, sucho v ústach, dysfágia, nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia, ptóza obočia, psoriatická dermatitída, erythema multiforme, hyperhidróza, madaróza, svrbenie, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalová atrofia, myalgia, lokalizované svalové záškľby/mimovoľné svalové kontrakcie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Denervačná atrofia, malátnosť, pyrexia

Veľmi zriedkavo sa pri botulotoxíne hlásili nežiaduce reakcie pravdepodobne súvisiace s rozšírením toxínu ďalej od miesta podania (napr. svalová slabosť, dysfágia, zápcha alebo aspiračná pneumónia, ktorá môže byť smrteľná) (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie VISTABELOM je relatívny pojem a závisí od dávky, oblasti podania injekcie a vlastností tkaniva pod miestom podania. Prípady systémovej toxicity po neúmyselnom injekčnom podaní botulotoxínu typu A sa nepozorovali. Nadmerné dávky môžu viesť k lokálnej alebo vzdialenej celkovej a silnej nervovosvalovej paralýze. Prípady požitia botulotoxínu typu A sa nehlásili.

Prejavy predávkovania nie sú zjavné ihneď po podaní injekcie. Ak dôjde k neúmyselnému injekčnému podaniu alebo požitiu, pacient musí byť počas niekoľkých dní pod lekársym dohľadom z dôvodu sledovania prejavov a symptómov celkovej slabosti alebo svalovej paralýzy. Hospitalizácia sa musí zvážiť u pacientov so symptómami otravy botulotoxínom typu A (celková slabosť, ptóza, diplopia, poruchy prehltania a reči alebo paréza dýchacích svalov).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Myorelaxanciá, Periférne pôsobiace myorelaxanciá, ATC kód: M03AX01.

Botulotoxín typ A (*Clostridium botulinum* neurotoxín) blokuje periférne uvoľňovanie acetylcholínu na presynaptických cholinergných nervových zakončeniach štiepením proteínu SNAP-25, ktorý je nevyhnutný na úspešné spojenie a uvoľnenie acetylcholínu z vezikúl lokalizovaných v nervových zakončeniach, čo vedie k inervácii svalu a tak k paralýze.

Po podaní injekcie nasleduje počiatočné, rýchle, vysoko afinitné naviazanie toxínu na špecifické receptory na povrchu buniek. Potom nasleduje prenos toxínu cez plazmatickú membránu receptormi sprostredkovanou endocytózou. Nakoniec sa toxín uvoľňuje do cytosólu. Tento posledný proces sprevádza progresívna inhibícia uvoľnenia acetylcholínu, klinické príznaky sa objavia do 2-3 dní, s maximálnym účinkom viditeľným v priebehu 5-6 týždňov po podaní injekcie.

Regenerácia po intramuskulárnej injekcii sa dostaví obvyčajne do 12 týždňov po jej podaní, keď sa nervové zakončenia obnovia a opäť spoja s platničkami v nervových zakončeníach.

### **Klinické údaje:**

#### Glabeľárne vrásky

V klinických štúdiách bolo zahrnutých 537 pacientov s stredne hlbokými až hlbokými glabeľárnymi vráskami pozorovanými pri maximálnom mračení sa.

Injekcie VISTABELU významne redukovali hĺbku glabeľárnych vrások pozorovaných pri maximálnom mračení sa až do 4 mesiacov podľa hodnotení skúšajúcich lekárov, ktorí stanovovali hĺbku glabeľárnych vrások pri maximálnom mračení sa, a podľa všeobecného pacientovho hodnotenia zmeny vzhľadu jeho/jej glabeľárnych vrások pozorovaných pri maximálnom mračení sa. Žiadne klinické koncové ukazovatele nezahŕňali objektívne hodnotenie psychologického vplyvu. Tridsať dní po podaní injekcie bolo 80 % (325/405) pacientov liečených VISTABELOM považovaných skúšajúcimi lekármi za odpovedajúcich na liečbu (žiadna alebo mierna hĺbka pri maximálnom mračení sa) v porovnaní s 3 % (4/132) pacientov liečených placebom. V tom istom časovom bode malo 89 % (362/405) pacientov liečených VISTABELOM pocit stredného alebo výraznejšieho zlepšenia v porovnaní so 7 % (9/132) pacientov liečených placebom.

Injekcie VISTABELU tiež významne redukovali hĺbku glabeľárnych vrások v pokoji, keď sa nemračili. Z 537 pacientov zaradených do štúdie malo v pokoji 39 % (210/537) stredne hlboké až hlboké glabeľárne línie (15 % nemalo v pokoji žiadne línie). Z nich 74 % (119/161) pacientov liečených VISTABELOM bolo považovaných za odpovedajúcich na liečbu tridsať dní po podaní injekcie (žiadna alebo mierna hĺbka línií) v porovnaní s 20 % (10/49) pacientov liečených placebom. K dispozícii sú obmedzené klinické údaje z 3. fázy štúdie s VISTABELOM s pacientmi staršími ako 65 rokov. Len 6,0 % (32/537) jedincov bolo vo veku > 65 rokov a získané výsledky účinnosti boli v tejto populácii nižšie.

#### Línie v tvare stopy vrany

Do štúdií bolo zaradených 1 362 pacientov so stredne hlbokými až hlbokými vráskami v tvare stopy vrany pozorovanými pri maximálnom úsmeve buď samostatne (N=445, štúdia 191622-098), alebo spolu so stredne hlbokými až hlbokými vráskami pozorovanými pri maximálnom mračení sa (N=917, štúdia 191622-099).

Injekcie VISTABELU výrazne redukovali hĺbku vrások v tvare stopy vrany pozorovaných pri maximálnom úsmeve v porovnaní s placebom vo všetkých časových bodoch ( $p < 0,001$ ) až 5 mesiacov. Meranie vychádzalo z podielu pacientov, ktorí dosiahli rozsah hĺbky vrások v tvare stopy vrany hodnotený ako žiadne alebo mierne hlboké pri maximálnom úsmeve v oboch pivotných štúdiách až po 150. deň (koniec štúdie) v štúdiu 191622-098 a po 120. deň (koniec prvého cyklu liečby v štúdiu 191622-099). Pri posúdení skúšajúcim aj pacientom bol podiel pacientov, ktorí dosiahli žiadnu alebo miernu hĺbku vrások v tvare stopy vrany pozorovaných pri maximálnom úsmeve, vyšší u pacientov s mierne hlbokými vráskami v tvare stopy vrany pozorovaných pri maximálnom úsmeve pri východiskovom stave než u pacientov s hlbokými vráskami v tvare stopy vrany pozorovanými pri maximálnom úsmeve pri východiskovom stave. V tabuľke č. 1 je uvedený prehľad výsledkov 30. deň, čo je časový bod primárneho koncového ukazovateľa účinnosti.

Do štúdie 191622-104 (rozšírenie štúdie 191622-099) bolo zaradených 101 pacientov predtým randomizovaných do skupiny s placebom, počas ktorej dostali prvú dávku 44 jednotiek. U pacientov liečených VISTABELOM bol zaznamenaný štatisticky významný prínos v primárnom koncovom ukazovateli účinnosti v porovnaní s placebom 30. deň po prvej účinnej liečbe. Miera odpovede bola podobná ako v skupine užívajúcej 44 jednotiek 30. deň po prvej liečbe v štúdiu 191622-099. Celkovo 123 pacientov dostalo 4 cykly po 44 jednotiek VISTABELU na kombinovanú liečbu vrások v tvare stopy vrany a glabeľárnych línií.

Tabuľka č. 1. 30. deň: Línie v tvare stopy vrany pozorované pri maximálnom úsmeve hodnotené skúšajúcim a pacientom – podiely pacientov s odpoveďou (% pacientov, ktorí dosiahli rozsah vrások v tvare stopy vrany hodnotený ako žiadne alebo mierne hlboké)

Klinická štúdia	Dávka	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Hodnotenie skúšajúcim		Hodnotenie pacientom	
191622-098	24 jednotiek (línie v tvare stopy vrany)	66,7 %* (148/222)	6,7 % (15/223)	58,1 %* (129/222)	5,4 % (12/223)
191622-099	24 jednotiek (línie v tvare stopy vrany)	54,9 %* (168/306)	3,3 % (10/306)	45,8 %* (140/306)	3,3 % (10/306)
	44 jednotiek (24 jednotiek línie v tvare stopy vrany; 20 jednotiek glabelárne línie)	59,0 %* (180/305)	3,3 % (10/306)	48,5 %* (148/305)	3,3 % (10/306)

\*p < 0,001 (VISTABEL oproti placebo)

Zlepšenia oproti východiskovému stavu vo vzhľade vrások v tvare stopy vrany pri maximálnom úsmeve boli pozorované pri VISTABELE (24 jednotiek a 44 jednotiek) v porovnaní s placebom 30. deň a vo všetkých časových bodoch po každom liečebnom cykle v oboch pivotných štúdiách (p < 0,001).

Liečba VISTABELOM 24 jednotkami tiež významne redukovala hĺbku vrások v tvare stopy vrany v pokojnom stave. Z 528 liečených pacientov 63 % (330/528) stredne hlboké až hlboké línie v tvare stopy vrany v pokojnom stave pri východiskovom stave. Z nich 58 % (192/330) pacientov liečených VISTABELOM bolo považovaných za pacientov s odpoveďou na liečbu (žiadna alebo stredná hĺbka) tridsať dní po podaní injekcie v porovnaní s 11 % (39/352) pacientov liečenými placebom.

Zlepšenia u jedincov v samohodnoteniach ich veku a prítlačivosti boli tiež pozorované pri VISTABELE (24 jednotiek a 44 jednotiek) v porovnaní s placebom pri použití dotazníka na zistenie výsledkov očných vrások (FLO-11) 30. deň, čo je časový bod primárneho koncového ukazovateľa, (p < 0,001) a vo všetkých následných časových bodoch v oboch pivotných štúdiách.

V pivotných štúdiách bolo 3,9 % (53/1362) pacientov starších ako 65 rokov. Pacienti v tejto vekovej skupine mali odpoveď na liečbu podľa hodnotenia skúšajúcim 36 % (30. deň) po VISTABELE (24 jednotiek a 44 jednotiek). Pri analýze pomocou vekových skupín ≤ 50 rokov a > 50 rokov sa u oboch populácií preukázalo štatisticky významné zlepšenie v porovnaní s placebom. Odpoveď na liečbu po VISTABELE po 24 jednotkách podľa hodnotenia skúšajúcim bola nižšia v skupine jedincov vo veku > 50 rokov (42,0 %) než v skupine pacientov vo veku ≤ 50 rokov (71,2 %).

Celkovo je odpoveď na liečbu VISTABELOM pri vráskach v tvare stopy vrany pozorovaných pri maximálnom úsmeve nižšia (60 %) než odpoveď pozorovaná pri liečbe glabelárnych vrások pozorovaných pri maximálnom mračení sa (80 %).

U 916 pacientov (517 pacientov užívajúcich 24 jednotiek a 399 užívajúcich 44 jednotiek) liečených VISTABELOM bola vo vzorkách analyzovaná tvorba protilátok. U žiadnych pacientov sa nepozorovala prítomnosť neutralizujúcich protilátok.

#### Línie na čele

822 pacientov so stredne hlbokými až hlbokými vráskami na čele a glabelárnymi vráskami pozorovanými pri maximálnej kontrakcii, buď samotnými (N = 254, štúdia 191622-142) alebo tiež so stredne hlbokými až hlbokými vráskami v tvare stopy vrany pozorovanými pri maximálnom úsmeve

(N = 568, štúdia 191622-143), bolo zaradených do štúdie a zahrnutých do primárnych skupín na analýzu všetkých primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti. Línie na čele sa liečili spolu s glabelárnymi vráskami, aby sa minimalizovala možnosť vzniku ptózy obočia.

Pri hodnoteniach skúšajúcim ako aj pacientom bol na 30. deň, čo je časový bod primárneho koncového ukazovateľa účinnosti, podiel pacientov nedosahujúcich žiadne alebo dosahujúcich mierne línie na čele pozorované pri maximálnom zdvihnutí obočia po podaní injekcií VISTABEL vyšší ako podiel pacientov liečených placebom (tabuľka č. 2). Stanovil sa aj podiel pacientov dosahujúcich zlepšenie hĺbky línie na čele v pokoji oproti východiskového stavu najmenej o 1 stupeň a podiel pacientov nedosahujúcich žiadnu alebo dosahujúcich miernu hĺbku línie na čele pri maximálnej kontrakcii.

Tabuľka č. 2: 30. deň: Línie na čele a vrchné línie na tvári pri maximálnej kontrakcii a v pokoji hodnotené skúšajúcim a pacientom

Klinická štúdia	Koncový ukazovateľ	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Hodnotenie skúšajúceho		Hodnotenie pacienta	
Štúdia 191622-142 40 jednotiek (20 jednotiek línie na čele + 20 jednotiek glabelárne línie)	Línie na čele pri max. kontrakcii <sup>a</sup>	94,8 % (184/194) p < 0,0005	1,7 % (1/60)	87,6 % (170/194) p < 0,0005	0,0 % (0/60)
	Línie na čele v pokoji <sup>b</sup>	86,2 % (162/188) p < 0,0001	22,4 % (13/58)	89,7 % 174/194 p < 0,0001	10,2 % 6/59
Štúdia 191622-143 40 jednotiek (20 jednotiek línie na čele + 20 jednotiek glabelárne línie)	Línie na čele pri max. kontrakcii <sup>a</sup>	90,5 % (201/222) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	81,5 % (181/222) p < 0,0005	3,6 % (4/111)
	Línie na čele v pokoji <sup>b</sup>	84,1 % (185/220) p < 0,0001	15,9 % (17/107)	83,6 % 184/220 p < 0,0001	17,4 % 19/109
Štúdia 191622-143 64 jednotiek (20 jednotiek línie na čele + 20 jednotiek glabelárne línie + 24 jednotiek línie v tvare stopy vrany)	Línie na čele pri max. kontrakcii <sup>a</sup>	93,6 % (220/235) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	88,9 % (209/235) p < 0,0005	3,6 % (4/111)
	Vrchné línie na tvári pri max. kontrakcii <sup>c</sup>	56,6 % (133/235) p < 0,0001	0,9 % (1/111)	n/a	

<sup>a</sup> Podiel pacientov nedosahujúcich žiadnu alebo dosahujúcich miernu hĺbku vrások na čele pri maximálnom zdvihnutí obočia

<sup>b</sup> Podiel pacientov so zlepšením hĺbky vrások na čele v pokoji najmenej o 1 stupeň oproti východiskového stavu

<sup>c</sup> Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu definovaných ako rovnaký pacient nedosahujúci žiadne alebo dosahujúci mierne línie na čele, glabelárne línie a línie v tvare stopy vrany v každej oblasti tváre pri maximálnej kontrakcii.

Injekcie VISTABELU významne redukovali hĺbku vrások na čele pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí obočia v porovnaní s placebom až do 6 mesiacov (p < 0,05): V oboch pivotných štúdiách sa to meralo podielom pacientov dosahujúcim hĺbku vrások na čele stanovenú ako žiadnu alebo miernu pri maximálnom zdvihnutí obočia; do 150. dňa v štúdiu 191622-142 (21,6 % s liečbou VISTABELOM v porovnaní s 0 % liečenými placebom) a 180. dňa v štúdiu 191622-143 (6,8 % s liečbou VISTABELOM v porovnaní s 0 % liečenými placebom).

Ak sa v štúdiu 191622-143 súbežne liečili všetky 3 oblasti (skupina so 64 jednotkami VISTABELU), injekcie VISTABELU významne redukovali hĺbku glabelárnych vrások až do 6 mesiacov (5,5 % s liečbou VISTABELOM v porovnaní s 0 % liečenými placebom), laterálnych vrások očného kútika až

do 6 mesiacov (3,4 % s liečbou VISTABELOM v porovnaní s 0 % liečenými placebom) a vrások na čele až do 6 mesiacov (9,4 % s liečbou VISTABELOM v porovnaní s 0 % liečenými placebom).

Celkovo počas 1 roka dostalo 116 pacientov 3 cykly liečby 40 jednotkami VISTABELU (20 jednotiek línie na čele a 20 jednotiek glabelárne línie) a 150 pacientov 64 jednotkami VISTABELU (20 jednotiek línie na čele, 20 jednotiek glabelárne línie a 24 jednotiek línie v tvare stopy vrany). Miera odpovede zlepšenia vrások na čele bola podobná vo všetkých liečebných cykloch.

Zlepšenia pacientmi hláseného vnímania toho, ako ich znepokojovali línie na čele, že vyzerali staršie ako je ich skutočný vek, a vnímania príťažlivosti zisťované pomocou dotazníka FLO-11 sa pozorovali vo významne ( $p < 0,001$ ) väčšom podiele pacientov liečených 40 jednotkami VISTABELU (20 jednotiek línie na čele a 20 jednotiek glabelárne línie) a 64 jednotkami VISTABELU (20 jednotiek línie na čele, 20 jednotiek glabelárne línie a 24 jednotiek línie v tvare stopy vrany) v porovnaní s placebom 30. deň, čo je primárny časový bod v štúdií 191622-142 a 191622-143.

Pri použití dotazníka spokojnosti týkajúceho sa vrások tváre (the Facial Lines Satisfaction Questionnaire, FLSQ) hlásilo 78,1 % (150/192) pacientov v štúdií 191622-142 a 62,7 % (138/220) v štúdií 191622-143 zlepšenia súvisiace so vzhľadom a emocionálnym dopadom (definované - starnutím, negatívnou sebadôverou, unaveným výrazom, pocitom nešťastia, nahnevaným výrazom) pri liečbe 40 jednotkami VISTABELU (20 jednotiek čelové línie a 20 jednotiek glabelárne línie) v porovnaní s 19,0 % (11/58) pacientov liečenými placebom v štúdií 191622-142 a 18,9 % (21/111) v štúdií 191622-143 30. deň ( $p < 0,0001$  v oboch štúdiách).

V rovnakom dotazníku hlásilo 90,2 % (174/193) pacientov v štúdií 191622-142 a 79,2 % (175/221, 40 jednotiek), resp. 86,4 % (203/235, 64 jednotiek) v štúdií 191622-143, že sú „veľmi spokojní“, „prevažne spokojní“ so 40 jednotkami, resp. 64 jednotkami VISTABELU v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (1,7 % [1/58] v štúdií 191622-142 a 3,6 % [4/110] v štúdií 191622-143) 60. deň, čo je primárny časový bod pri použití dotazníka FLSQ ( $p < 0,0001$  v oboch štúdiách).

3,7 % (22/587) pacientov bolo v pivotných štúdiách starších ako 65 rokov. V tejto vekovej skupine 86,7 % (13/15) pacientov v skupine s VISTABELOM odpovedalo na liečbu, podľa hodnotenia skúšajúceho, v porovnaní s 28,6 % (2/7) v skupine s placebom (30. deň). Miera odpovede pacientov reagujúcich na liečbu v tejto podskupine liečenej VISTABELOM bola podobná miere odpovede v celkovej populácii, ale štatistická významnosť sa z dôvodu malého počtu pacientov nedosiahla.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **a) Všeobecné charakteristiky liečiva:**

Štúdie distribúcie na potkanoch naznačujú pomalú muskulárnu difúziu po injekčnom podaní <sup>125</sup>I-komplexu botuloneurotoxínu A v svalе gastrocnemius, po ktorej nasleduje rýchly systémový metabolizmus a exkrécia močom. Množstvo rádio-značeného materiálu vo svalе klesalo s polčasom približne 10 hodín. V mieste podania injekcie bola rádioaktivita viazaná na veľké molekuly proteínov, kým v plazme bola viazaná na malé molekuly, čo naznačuje rýchly systémový metabolizmus substrátu. Do 24 hodín po podaní sa močom vylúčilo 60 % rádioaktivity. Toxín sa pravdepodobne metabolizuje proteázami a molekulové súčasti sa recyklujú normálnymi metabolickými cestami. Zvyčajné štúdie absorpcie, distribúcie, biotransformácie a eliminácie (ADME) liečiva sa nekonali vzhľadom na charakter tohto lieku.

### **b) Charakteristiky u pacientov:**

Predpokladá sa, že pri terapeutických dávkach dochádza k nízkej systémovej distribúcii VISTABELU. Klinické štúdie s použitím elektromyografickej techniky s jedným vláknom preukázali zvýšenú elektrofyziológickú neuromuskulárnu aktivitu vo svaloch vzdialených od miesta injekcie bez pridružených klinických prejavov a príznakov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V reprodukčných štúdiách na myšiach, potkanoch a králikoch sa pri vysokých dávkach pozorovala embryotoxicita (oneskorená osifikácia a znížená hmotnosť plodov). Žiadne teratogenické účinky neboli sa nepozorovali pri týchto druhoch. U potkanov sa vedľajšie účinky na plodnosť samíc a samičie estrálne cykly a plodnosť objavili len pri vysokých dávkach.

Štúdie akútnej toxicity, toxicity po opakovanom podávaní, lokálnej tolerancie, mutagenity, antigenity a krvnej kompatibility nepreukázali nezvyčajné nežiaduce lokálne alebo systémové účinky pri klinicky relevantných hladinách dávok.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

ľudský albumín  
chlorid sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Po rekonštitúcii sa odporúča roztok okamžite použiť; fyzikálno-chemická stabilita sa však dokázala počas 24 hodín pri teplote 2°C - 8°C.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke (2°C - 8°C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Prášok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlórobutylová guma) a viečkom (hliník);

Injekčná liekovka s 50 Allergan jednotkami botulotoxínu typu A – balenie s jednou injekčnou liekovkou alebo balenie s dvoma kusmi;

Injekčná liekovka so 100 Allergan jednotkami botulotoxínu typu A – balenie s jednou injekčnou liekovkou alebo balenie s dvoma kusmi.

NA TRH NEMUSIA BYŤ UVEDENÉ VŠETKY VEĽKOSTI BALENIA.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Rekonštitúcia sa má vykonať v súlade so správnou praxou, obzvlášť z hľadiska aseptických podmienok. VISTABEL sa má rekonštituovať so sterilným fyziologickým roztokom bez obsahu konzervačných látok (0,9 % injekčný roztok chloridu sodného). Podľa nižšie uvedenej tabuľky riedenia sa má požadované množstvo sterilného fyziologického roztoku bez obsahu konzervačných látok (0,9 % injekčný roztok chloridu sodného) natiahnuť do injekčnej striekačky tak, aby sa pripravil rekonštituovaný roztok s koncentráciou 4 jednotky/0,1 ml;

Veľkosť injekčnej liekovky	Množstvo pridaného rozpúšťadla (sterilný fyziologický roztok bez obsahu konzervačných látok (0,9 % injekčný roztok chloridu sodného))	Výsledná dávka (Jednotky v 0,1 ml)
50 jednotiek	1,25 ml	4,0 jednotky
100 jednotiek	2,5 ml	4,0 jednotky

Stredná časť gumovej zátky sa má očistiť alkoholom.

Na zabránenie denaturácii VISTABELU sa roztok pripravuje pomalou injekciou rozpúšťadla do injekčnej liekovky a jej jemným otáčaním tak, aby sa predišlo tvorbe bubliniek. Ak vákuom nenatiahne rozpúšťadlo do injekčnej liekovky, injekčná liekovka sa musí zlikvidovať. Po rekonštitúcii sa má roztok pred použitím vizuálne skontrolovať. Iba číry, bezfarebný až bledožltý roztok bez obsahu častíc sa smie použiť.

Je záväzné použiť VISTABEL na ošetrovanie len jedného pacienta počas jedného zákroku.

**Pokyny, ktoré sa musia nasledovať s cieľom bezpečného znehodnotenia injekčných liekoviek, injekčných striekačiek a použitého materiálu:**

Ihneď po použití a pred likvidáciou sa musí nepoužitý rekonštituovaný roztok VISTABELU v injekčnej liekovke a/alebo injekčnej striekačke inaktivovať 2 ml zriedeného roztoku chlórnanu sodného s koncentráciou 0,5 % alebo 1 % a má sa zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Použitie injekčné liekovky, injekčné striekačky a materiál sa nesmú vyprázdniť a musia sa zlikvidovať vo vhodných nádobách a zlikvidované ako medicínsky nebezpečný odpad v súlade s miestnymi požiadavkami.

**Odporúčania pre prípad nehody pri manipulácii s botulotoxínom.**

- V prípade nehody pri manipulácii s liekom či v stave vákuovo vysušeného lieku alebo v stave rekonštituovaného sa musia ihneď iniciovať príslušné, dolu uvedené opatrenia.
- Toxín je veľmi citlivý na teplo a určité chemické látky.
- Akýkoľvek rozliaty liek sa musí utrieť: absorpčným materiálom nasiaknutým roztokom chlórnanu sodného (Javelov roztok) v prípade vákuovo vysušeného lieku, alebo suchým absorpčným materiálom v prípade rekonštituovaného roztoku.
- Kontaminované plochy sa musia očistiť absorpčným materiálom nasiaknutým roztokom chlórnanu sodného (Javelov roztok) a následne osušiť.
- Ak sa injekčná liekovka zlomí, opatrne pozbierajte kusy skla a utrite liek, ako bolo opísané vyššie, aby sa zabránilo porezaniu kože.
- Ak sa liek dostane do styku s kožou, umyte miesto roztokom chlórnanu sodného a poriadne opláchnite veľkým množstvom vody.
- Ak liek zasiahne oči, poriadne ich opláchnite veľkým množstvom vody alebo roztokom na výplach očí.
- Ak sa osoba podávajúca injekciu poraní sama (porezanie, pichnutie), postupujte podľa vyššie opísaných pokynov a urobte príslušné zdravotné opatrenia podľa podanej dávky.

Tieto pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a jeho likvidácia sa musia prísne dodržiavať.



**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie s.r.o.  
Karadžičova 10  
821 08 Bratislava  
Slovenská republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

63/0400/07-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. októbra 2007  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022