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[1] ……4 Allergan jednotky v 0,1 ml rekonštituovaného injekčného roztoku.
[1] *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.
VISTABEL vyzerá ako jemná biela usadenina, ktorá môže byť ťažko viditeľná 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 obočím (glabelárne vrásky) a/alebo
- miernych až hlbokých laterálnych vrások v oblasti očného kútika (vrások v tvare stopy vrany) pozorovaných pri maximálnom úsmeve a/alebo
- miernych až hlbokých vrások na čele pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí obočia;

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Pozrite 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 fázy 3 s VISTABELOM u pacientov starších ako 65 rokov (pozri časť 5.1).
U starších pacientov nie je potrebná osobitná úprava dávkovania.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť VISTABELU v liečbe glabelárnych 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 osôb mladších ako 18 rokov neboli preukázané. Použitie VISTABELU sa neodporúča u osôb mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania
VISTABEL majú podávať len lekári s príslušnou kvalifikáciou a odbornými znalosťami v tejto liečbe a s použitím požadovaného vybavenia.

VISTABEL sa po rekonštitúcii môže použiť len na jednorazové podanie injekcie/injekcií u jedného pacienta. 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.

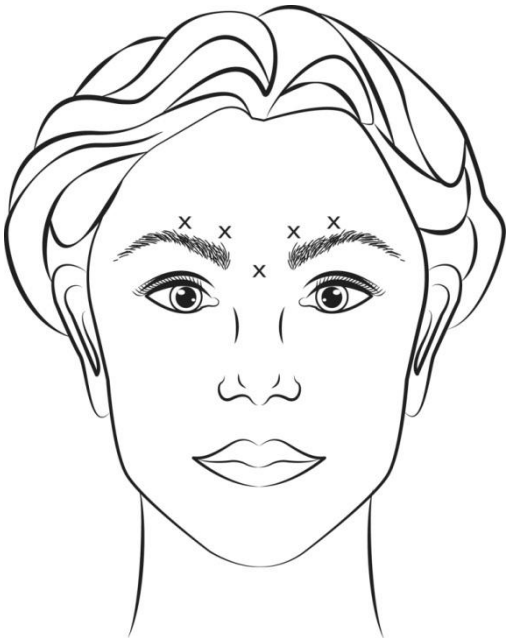
Je potrebná opatrnosť, aby sa VISTABEL nepodal do krvnej cievy, ak sa podáva v indikácii dočasného zlepšenia vzhľadu glabelárnych vrások pri maximálnom mračení sa, v indikácii dočasného zlepšenia vzhľadu vrások v tvare stopy vrany pri maximálnom úsmeve alebo v indikácii dočasného zlepšenia vzhľadu vrások na čele pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí obočia, pozri časť 4.4. Liečebné intervaly nesmú byť častejšie ako každé tri mesiace.

Pokyny týkajúce sa podávania v indikácii dočasného zlepšenia vzhľadu glabelárnych vrások pozorovaných pri maximálnom mračení sa:

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 sa podá 0,1 ml (4 jednotky) (pozri Obrázok č. 1): 2 injekcie do každého *m. corrugator* (zvrašťovač obočia) a 1 injekcia do *m. procerus* (štíhly sval) s celkovou dávkou 20 jednotiek.

Pred podaním injekcie sa má palec alebo ukazovák pevne pritlačiť pod okraj očnice, aby sa zabránilo extravazácii pod okrajom očnice. Počas podania musí ihla smerovať nahor a do stredu. Aby sa znížilo riziko ptózy očného viečka, nesmie sa prekročiť maximálna dávka 4 jednotky na každé injekčné miesto ako aj počet injekčných miest. Okrem toho je potrebné sa vyhnúť podaniu injekcií v blízkosti *m. levator palpebrae superioris* obzvlášť u pacientov s veľkými komplexmi sťahovača obočia *(depressor supercilii)*. Injekcie do *m. corrugator* sa musia podať do strednej časti tohto svalu a aspoň 1 cm nad oblúkom obočia.

Obrázok č. 1:



Zlepšenie hĺbky glabelárnych vrások pozorovaných pri maximálnom mračení sa, sa zvyčajne objaví do jedného týždňa po liečbe. Účinok sa preukázal až na 4 mesiace po podaní injekcie.

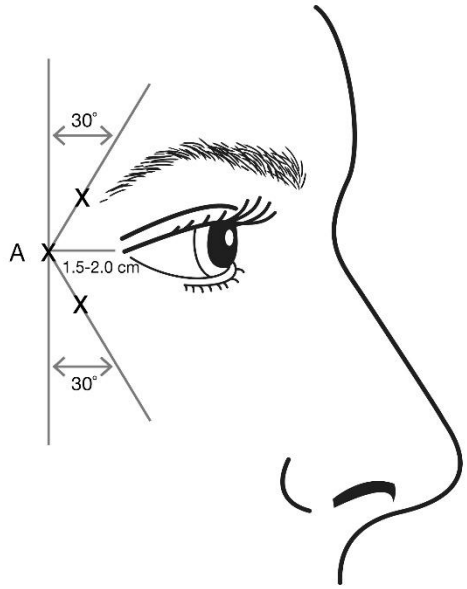
Pokyny týkajúce sa podávania v indikácii dočasného zlepšenia vzhľadu vrások v tvare stopy vrany pozorovaných pri maximálnom úsmeve:

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 3 injekčných miest na každej strane (spolu 6 injekčných miest) laterálneho svalu *m. orbicularis oculi* sa podá 0,1 ml (4 jednotky) v celkovej dávke 24 jednotiek s celkovým objemom 0,6 ml (12 jednotiek na jednu stranu).

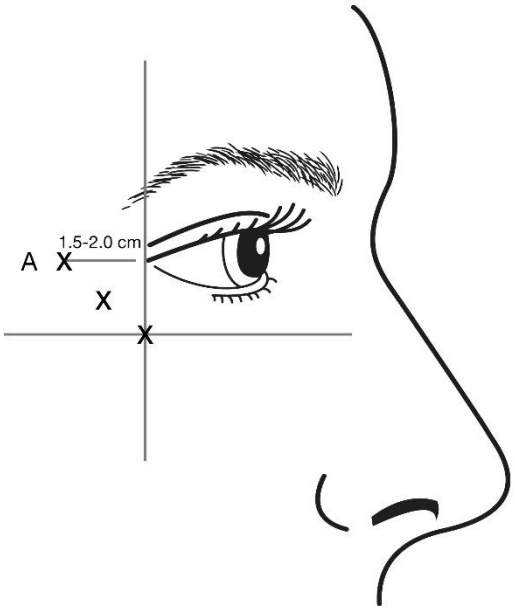
Aby sa znížilo riziko ptózy očného viečka, nesmie sa prekročiť maximálna dávka 4 jednotky na každé injekčné miesto ani počet injekčných miest. Okrem toho, sa injekcie majú podávať temporálne od okraja očnice, čím sa zabezpečí bezpečná vzdialenosť od svalu kontrolujúceho dvíhanie očného viečka.

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 temporálne od laterálneho očného kútika a temporálne od okraja očnice. Ak sú vrásky v tvare stopy vrany v oblasti nad laterálnym očným kútikom a pod ním, podajte injekciu, ako je to znázornené na Obrázku č. 2. V prípade ak sú vrásky v tvare stopy vrany hlavne v oblasti 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 pre vrásky v tvare stopy vrany pozorovaných pri maximálnom úsmeve a 20 jednotiek pre glabelárne vrásky (pozri Pokyny týkajúce sa podávania v indikácii dočasného zlepšenia vzhľadu glabelárnych vrások a Obrázok č. 1), čo predstavuje celkovú dávku 44 jednotiek s celkovým objemom 1,1 ml.

Zlepšenie hĺbky vrások v tvare stopy vrany, pozorovaných pri maximálnom úsmeve, nastalo podľa hodnotenia skúšajúcim do jedného týždňa po liečbe. Účinok sa preukázal s mediánom 4 mesiacov po podaní injekcie.

Pokyny týkajúce sa podávania v indikácii dočasného zlepšenia vzhľadu 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 svale (*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) súbežne s glabelárnymi vráskami (20 jednotiek) je 40 jednotiek/1,0 ml.

Aby sa určilo vhodné miesto na podanie injekcií do čelového svalu, má sa posúdiť celkový vzťah medzi veľkosťou čela pacienta a rozložením aktivity čelového svalu.

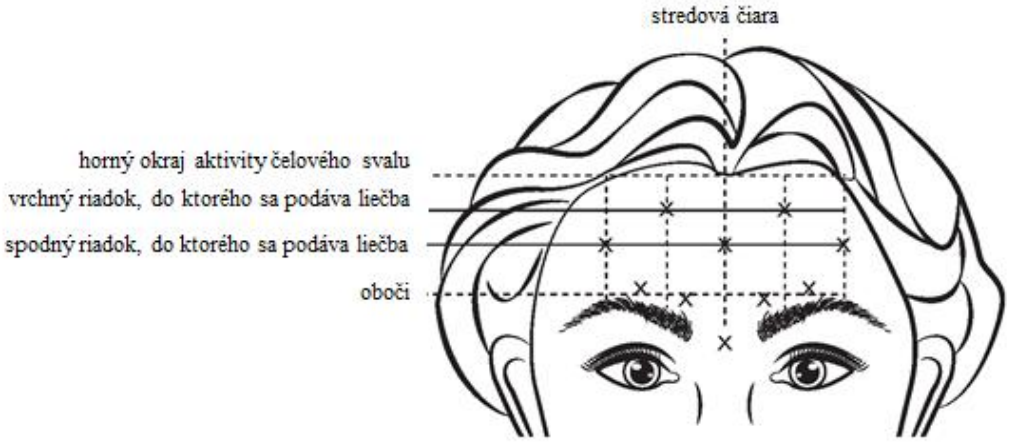
Nasledovné horizontálne riadky, sa majú určiť pomocou miernej palpácie čela v pokoji a pri maximálnom zdvihnutí obočia:

- 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 spojovacej temporálnej línii (temporálny hrebeň); zopakovať na druhej strane.
- Na vrchnom 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 po liečbe. Účinok sa preukázal približne na 4 mesiace po podaní injekcie.

Pri súbežnej liečbe s glabelárnymi vráskami a vráskami v tvare stopy vrany je celková dávka 64 jednotiek, a tá pozostáva z 20 jednotiek pre vrásky na čele, 20 jednotiek pre glabelárne vrásky (pozri Pokyny týkajúce sa podávania v indikácii dočasného zlepšenia vzhľadu glabelárnych vrások a Obrázok č. 1) a 24 jednotiek pre vrásky v tvare stopy vrany (pozri Pokyny týkajúce sa podávania v indikácii dočasného zlepšenia vzhľadu vrások v tvare stopy vrany a Obrázok č. 2 a 3).

Všeobecné informácie

V prípade zlyhania liečby po prvom liečebnom ošetrení, t.j. ak sa do jedného mesiaca po podaní injekcie nedostaví výrazné zlepšenie oproti východiskovému stavu, možno zvážiť nasledujúce postupy:

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

Ak sa nevyskytnú žiadne nežiaduce účinky sekundárne po prvej liečbe, druhú liečbu začnite s časovým odstupom najmenej tri mesiace medzi jednotlivými liečebnými ošetreniami.

V prípade nedostatočnej dávky pri glabelárnych vráskach pozorovaných pri maximálnom mračení sa začnite druhé ošetrenie s tým, že upravíte celkovú dávku až na 40 alebo 50 jednotiek so zohľadnením analýzy predchádzajúceho zlyhania liečby.

Účinnosť a bezpečnosť opakovaného podávania injekcií VISTABELU nad 12 mesiacov sa neskúmali.

4.3 Kontraindikácie

VISTABEL je kontraindikovaný
- u osôb so známou precitlivenosťou na botulotoxín typu A alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku;
- v prítomnosti myasténie gravis alebo Lambertovho-Eatonovho syndrómu;
- v prítomnosti infekcie v plánovaných miestach podania injekcie.

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) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pred podaním VISTABELU je nevyhnutné poznať všetky dôležité anatomické vzťahy a akékoľvek zmeny v anatómii spôsobené predchádzajúcimi chirurgickými zákrokmi a vyvarovať sa podaniu injekcie do citlivých anatomických štruktúr.

Odporúčané dávkovanie a frekvencia podávania VISTABELU sa nemajú prekročiť.

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 poruchami 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 zavedenie žalúdočnej sondy (pozri časť 4.3).

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

Nežiaduce reakcie pravdepodobne súvisiace so šírením toxínu do vzdialených miest od miesta podania sa pri použití botulotoxínu hlásili veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8). U pacientov liečených terapeutickými dávkami sa môže vyskytnúť zvýšená 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. Po podaní injekcie liekov obsahujúcich botulotoxín boli hlásené prípady iatrogénneho botulizmu. Pacienti alebo ich ošetrovatelia musia byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa vyskytnú akékoľvek príznaky alebo prejavy súvisiace s účinkami šírenia botulotoxínu alebo ak sa objavia poruchy prehĺtania, reči alebo dýchania (pozri časť 4.9).

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

Opatrnosť je potrebná pri používaní VISTABELU v prítomnosti zápalu v navrhovanom mieste (navrhovaných miestach) podania injekcie alebo keď cieľové svaly vykazujú nadmernú slabosť alebo atrofiu.

Je potrebná opatrnosť, aby sa VISTABEL nepodal do krvnej cievy, ak sa podáva pri liečbe glabelárnych vrások pri maximálnom mračení sa, vrások v tvare stopy vrany pri maximálnom úsmeve alebo pri liečbe vrások na čele pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí obočia, pozri časť 4.2.

Po liečbe existuje riziko ptózy očného viečka, pozri časť 4.2 Pokyny podávania, ako toto riziko minimalizovať.

Použitie VISTABELU sa neodporúča u osôb mladších ako 18 rokov. U pacientov starších ako 65 rokov existujú obmedzené klinické údaje z fázy 3 u VISTABELU.

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Účinok podania rôznych sérotypov botulínového neurotoxínu v rovnakom čase alebo v priebehu niekoľkých mesiacov nie je známy. Nadmerná neuromuskulárna slabosť sa môže zhoršiť po podaní ďalšieho botulotoxínu pred vymiznutím účinkov skôr podaného botulotoxínu.

Nevykonali sa žiadne špecifické testy na stanovenie možných klinických interakcií s inými liekmi. V tejto indikácii neboli hlásené žiadne iné klinicky významné interakcie.

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 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

Neuskutočnili 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

V kontrolovaných klinických skúšaniach sa u glabelárnych vrások, pozorovaných pri maximálnom mračení sa, pozorovali nežiaduce udalosti považované skúšajúcimi za súvisiace s VISTABELOM u 23,5 % (placebo: 19,2 %) pacientov. V 1. liečebnom cykle v pivotných kontrolovaných klinických

skúšaniach sa u vrások v tvare stopy vrany, pozorovaných pri maximálnom úsmeve, hlásili takéto udalosti u 7,6 % (24 jednotiek u samotných vrások v tvare stopy vrany) a 6,2 % (44 jednotiek: 24 jednotiek u vrások v tvare stopy vrany podaných súbežne s 20 jednotkami u glabelárnych vrások) pacientov v porovnaní so 4,5 % pri placebe.

V 1. liečebnom cykle klinických skúšaní sa u vrások na čele, pozorovaných pri maximálnom zdvihnutí obočia, hlásili nežiaduce udalosti, považované skúšajúcim za súvisiace s VISTABELOM, 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. Nežiaduce reakcie sa vo všeobecnosti vyskytujú počas prvých dní po podaní injekcie a sú prechodné. Väčšina hlásených nežiaducich udalostí bola miernych až stredne závažných.

Očakávaným farmakologickým účinkom botulotoxínu je lokálna svalová slabosť. Bola však hlásená slabosť priľahlých 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 akejkoľvek injekčnej procedúry, v súvislosti s podaním injekcie možno pozorovať bolesť/pálenie/štípanie, edém a/alebo tvorbu modrín. Po podaní injekcie botulotoxínu bola hlásená aj horúčka a syndróm podobný chrípke.

b) <u>Nežiaduce účinky – frekvencia</u>

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa tried orgánových systémov a frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥1/100, <1/10); menej časté (≥1/1 000, <1/100); zriedkavé (≥1/10 000, <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000).

Glabelárne vrásky

V dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa po podaní VISTABELU 20 jednotiek u glabelárnych vrások samostatne, hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

Trieda orgánových systémov	**Preferovaný termín**	**Frekvencia**
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
	suchosť v ústach	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	erytém, napätie kože	časté
	edém (tváre, očných viečok, periorbitálny), fotosenzitívna reakcia, svrbenie, suchá koža	menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	lokalizovaná svalová slabosť	časté
	svalové zášklby, Mefisto efekt (pozdĺžne zdvihnutie obočia)	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť tváre, opuch v mieste podania injekcie, ekchymóza, bolesť v mieste	časté

	podania injekcie, podráždenie v mieste podania injekcie	
	Príznaky podobné chrípke, asténia, horúčka	menej časté

Vrásky v tvare stopy vrany s glabelárnymi vráskami alebo bez nich

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

Trieda orgánových systémov	**Preferovaný termín**	**Frekvencia**
Poruchy oka	edém očného viečka	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 postupom*

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:

Trieda orgánových systémov	**Preferovaný termín**	**Frekvencia**
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté
Poruchy oka	ptóza očného viečka[1]	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	napätie kože	časté
	ptóza obočia[2]	časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Mefisto efekt (pozdĺžne zdvihnutie obočia)	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

[1]*Medián času do výskytu ptózy očného viečka bol 9 dní po liečbe*
[2]*Medián času do výskytu ptózy obočia bol 5 dní po liečbe*
**nežiaduce reakcie súvisiace s postupom*

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 pri liečbe glabelárnych vrások, vrások v tvare stopy vrany a iných klinických indikácii:

Trieda orgánových systémov	Preferovaný termín
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, svalová slabosť, myasténia gravis, periférna neuropatia, parestézia, radikulopatia, synkopa, faciálne ochrnutie
Poruchy oka	glaukóm s uzavretým uhlom (na liečbu blefarospazmu), ptóza očného viečka, lagoftalmus, 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, suchosť 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 zášklby/mimovoľné svalové kontrakcie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	denervačná atrofia, malátnosť, pyrexia

Veľmi zriedkavo sa pri botulotoxíne hlásili nežiaduce reakcie pravdepodobne súvisiace so šírením toxínu do vzdialených miest 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, miesta podania injekcie a vlastností základného tkaniva. Neboli pozorované prípady systémovej toxicity po neúmyselnom injekčnom podaní botulotoxínu typu A. Nadmerné dávky môžu viesť k lokálnej alebo vzdialenej celkovej a silnej neuromuskulárnej paralýze. Prípady požitia botulotoxínu typu A sa nehlásili.

Príznaky predávkovania sa neprejavia ihneď po podaní injekcie. Ak dôjde k neúmyselnému injekčnému podaniu alebo požitiu alebo k podozreniu na predávkovanie alebo šírenie toxínu, pacient má byť počas niekoľkých dní pod lekárskym dohľadom z dôvodu sledovania prejavov a príznakov celkovej slabosti alebo svalovej paralýzy. Hospitalizácia sa musí zvážiť u pacientov s príznakmi otravy botulotoxínom typu A (celková slabosť, ptóza, diplopia, poruchy prehĺtania 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 denervácii 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 uvoľňovania 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 obyčajne do 12 týždňov po jej podaní, keď sa nervové zakončenia obnovia a opäť spoja s platničkami v nervových zakončeniach.

Klinické údaje:

Glabelárne vrásky
V klinických štúdiách bolo zahrnutých 537 pacientov s miernymi až hlbokými glabelárnymi vráskami pozorovanými pri maximálnom mračení sa.

Injekcie VISTABELU významne redukovali hĺbku glabelárnych vrások, pozorovaných pri maximálnom mračení sa, až na 4 mesiace podľa hodnotenia skúšajúcim, ktorý stanovoval hĺbku glabelárnych vrások pri maximálnom mračení sa, a podľa všeobecného pacientovho hodnotenia zmeny vzhľadu jeho/jej glabelárnych vrások pozorovaných pri maximálnom mračení sa. Žiadny z klinických koncových ukazovateľov nezahŕňal objektívne hodnotenie psychologického vplyvu. Tridsať dní po podaní injekcie bolo 80 % (325/405) pacientov liečených VISTABELOM považovaných skúšajúcim za odpovedajúcich na liečbu (žiadna alebo mierna hĺbka pri maximálnom mračení sa) v porovnaní s 3 % (4/132) pacientov, ktorí dostávali placebo. V tom istom časovom bode malo 89 % (362/405) pacientov liečených VISTABELOM pocit stredného alebo výraznejšieho zlepšenia v porovnaní so 7 % (9/132) pacientov, ktorí dostávali placebo.
Injekcie VISTABELU tiež významne redukovali hĺbku glabelárnych vrások v pokoji. Z 537 pacientov zaradených do štúdie malo v pokoji 39 % (210/537) mierne až hlboké glabelárne vrásky (15 % nemalo v pokoji žiadne vrásky). Z nich 74 % (119/161) pacientov liečených VISTABELOM bolo považovaných za odpovedajúcich na liečbu tridsať dní po podaní injekcie (žiadna alebo mierna hĺbka vrások) v porovnaní s 20 % (10/49) pacientov, ktorí dostávali placebo.
K dispozícii sú obmedzené klinické údaje zo štúdie fázy 3 s VISTABELOM u jedincov starších ako 65 rokov. Len 6,0 % (32/537) jedincov bolo vo veku > 65 rokov a získané výsledky účinnosti boli v tejto populácii nižšie.

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

Injekcie VISTABELU významne redukovali hĺbku vrások v tvare stopy vrany, pozorovaných pri maximálnom úsmeve, v porovnaní s placebom vo všetkých časových bodoch ($p < 0,001$) až na 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 štúdii 191622-098 a po 120. deň (koniec prvého cyklu liečby v štúdii 191622-099). Pri hodnotení 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, pozorovanými 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 v 30. deň, čo bol 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 v 30. deň po prvej účinnej liečbe. Miera odpovede bola podobná ako v skupine dostávajúcej 44 jednotiek v 30. deň po prvej liečbe v štúdii 191622-099. Celkovo 123 pacientov dostalo 4 cykly po 44 jednotiek VISTABELU na kombinovanú liečbu vrások v tvare stopy vrany a glabelárnych vrások.

Tabuľka č. 1: Deň 30: Vrásky 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)

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

**p < 0,001 (VISTABEL oproti placebu)*

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 v 30. deň a vo všetkých časových bodoch po každom liečebnom cykle v obidvoch pivotných štúdiách ($p < 0,001$).

Liečba VISTABELOM 24 jednotiek tiež významne redukovala hĺbku vrások v tvare stopy vrany v pokoji. Z 528 liečených pacientov malo 63 % (330/528) na začiatku liečby mierne až hlboké vrásky v tvare stopy vrany v pokoji. Z nich 58 % (192/330) pacientov liečených VISTABELOM bolo považovaných za pacientov s odpoveďou na liečbu (žiadna alebo stredná hĺbka vrások) tridsať dní po podaní injekcie v porovnaní s 11 % (39/352) pacientov dostávajúcich placebo.

V prípade VISTABELU (24 jednotiek a 44 jednotiek) sa v porovnaní s placebom pozorovalo aj zlepšenie sebahodnotenia veku a atraktívnosti pacienta pri použití dotazníka na zistenie výsledkov očných vrások (FLO-11) v 30. deň, čo bol časový bod primárneho koncového ukazovateľa, ($p<0,001$) a vo všetkých následných časových bodoch v obidvoch 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 podľa vekových skupín ≤ 50 rokov a > 50 rokov sa u oboch populácií preukázalo štatisticky významné zlepšenie v porovnaní s placebom. Odpoveď na liečbu VISTABELOM 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, ktorí dostali 24 jednotiek a 399, ktorí dostali 44 jednotiek) liečených VISTABELOM bola vo vzorkách analyzovaná tvorba protilátok. U žiadneho pacienta sa nepozorovala prítomnosť neutralizujúcich protilátok.

Vrásky na čele
822 pacientov s miernymi až hlbokými vráskami na čele a glabelárnymi vráskami pozorovanými pri maximálnej kontrakcii a to buď samostatne (N = 254, štúdia 191622-142) alebo súbežne s miernymi až hlbokými vráskami v tvare stopy vrany pozorovanými pri maximálnom úsmeve (N = 568, štúdia 191622-143), bolo zaradených do štúdie a zahrnutých do primárnych populácií na analýzu všetkých primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti. V klinických štúdiách sa vrásky na čele liečili spolu s glabelárnymi vráskami, aby sa minimalizovala možnosť vzniku ptózy obočia.

Pri hodnoteniach skúšajúcim ako aj pacientom bol na 30. deň, čo bol časový bod primárneho koncového ukazovateľa účinnosti, podiel pacientov dosahujúcich žiadne alebo mierne vrásky na čele, pozorované pri maximálnom zdvihnutí obočia, po podaní injekcií VISTABELU vyšší ako podiel pacientov, ktorí dostávali placebo (tabuľka č. 2). Stanovil sa aj podiel pacientov dosahujúcich zlepšenie hĺbky vrások na čele v pokoji oproti východiskovému stavu najmenej o 1 stupeň a podiel pacientov dosahujúcich žiadnu alebo miernu hĺbku vrások v hornej časti tváre pri maximálnej kontrakcii.

Tabuľka č. 2: Deň 30: Vrásky na čele a vrásky v hornej časti tváre pri maximálnej kontrakcii a v pokoji hodnotené skúšajúcim a pacientom

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

[a] *Podiel pacientov dosahujúcich žiadnu alebo miernu hĺbku vrások na čele pri maximálnom zdvihnutí obočia*
[b] *Podiel pacientov so zlepšením hĺbky vrások na čele v pokoji najmenej o 1 stupeň oproti východiskového stavu*
[c] *Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu definovaných ako podiel pacientov dosahujúcich žiadne alebo mierne vrásky na čele, glabelárne vrásky a vrásky 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 na 6 mesiacov (p < 0,05): V oboch pivotných štúdiách sa to stanovilo podielom pacientov, ktorí dosiahli hodnotenie hĺbky vrások na čele ako žiadne alebo mierne pri maximálnom zdvihnutí obočia; do 150. dňa v štúdii 191622-142 (21,6 % pri liečbe s VISTABELOM v porovnaní s 0 % u pacientov dostávajúcich placebo) a do 180. dňa v štúdii 191622-143 (6,8 % pri liečbe s VISTABELOM v porovnaní s 0 % u pacientov dostávajúcich placebo).

Ak sa v štúdii 191622-143 súbežne liečili všetky 3 oblasti (skupina so 64 jednotkami VISTABELU), injekcie VISTABELU významne redukovali hĺbku glabelárnych vrások až na 6 mesiacov (5,5 % pri liečbe s VISTABELOM v porovnaní s 0 % u pacientov dostávajúcich placebo), laterálnych vrások očného kútika až na 6 mesiacov (3,4 % pri liečbe s VISTABELOM v porovnaní s 0 % u pacientov dostávajúcich placebo) a vrások na čele až do 6 mesiacov (9,4 % pri liečbe s VISTABELOM v porovnaní s 0 % u pacientov dostávajúcich placebo).

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

Zlepšenia pacientmi hláseného vnímania obáv z vrások na čele, pocitu, že vyzerajú 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 vrásky na čele a 20 jednotiek glabelárne vrásky) a 64 jednotkami VISTABELU (20 jednotiek vrásky na čele, 20 jednotiek glabelárne vrásky a 24 jednotiek vrásky v tvare stopy vrany) v porovnaní s placebom v 30. deň, čo bol primárny časový bod v štúdiách 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 štúdii 191622-142 a 62,7 % (138/220) v štúdii 191622-143 zlepšenia súvisiace so vzhľadom a emocionálnym dopadom (definované – pocitom byť starší, negatívnou sebadôverou, unaveným výrazom, pocitom nešťastia, nahnevaným výrazom) pri liečbe 40 jednotkami VISTABELU (20 jednotiek čelové vrásky a 20 jednotiek glabelárne vrásky) v porovnaní s 19,0 % (11/58) pacientov, ktorí dostávali placebo v štúdii 191622-142 a 18,9 % (21/111) v štúdii 191622-143 v 30. deň ($p < 0,0001$ v oboch štúdiách).

V rovnakom dotazníku hlásilo 90,2 % (174/193) pacientov v štúdii 191622-142 a 79,2 % (175/221, 40 jednotiek), resp. 86,4 % (203/235, 64 jednotiek) v štúdii 191622-143, že sú „veľmi spokojní"/„prevažne spokojní" so 40 jednotkami, resp. 64 jednotkami VISTABELU v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (1,7 % [1/58] v štúdii 191622-142 a 3,6 % [4/110] v štúdii 191622-143) v 60. deň, čo bol 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 skúšajúcim, 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 nedosiahla a je ťažké urobiť porovnania s placebom z dôvodu malého počtu pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) Všeobecné charakteristiky liečiva:

Distribučné štúdie na potkanoch naznačujú pomalú muskulárnu difúziu po injekčnom podaní ^{125}I-komplexu botuloneurotoxínu A v *m. gastrocnemius*, po ktorej nasleduje rýchly systémový metabolizmus a exkrécia močom. Množstvo rádioaktívne značeného materiálu vo svale 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. Po 24 hodín po podaní, sa močom vylúčilo 60 % rádioaktivity. Toxín sa pravdepodobne metabolizuje proteázami a molekulárne zložky súčasti sa recyklujú normálnymi metabolickými cestami.
Klasické štúdie absorpcie, distribúcie, biotransformácie a eliminácie (ADME) liečiva sa nevykonali 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 elektrofyziologickú neuromuskulárnu aktivitu vo svaloch vzdialených od miesta injekcie bez pridružených klinických prejavov alebo 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 telesná hmotnosť plodov). U týchto druhov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. U potkanov sa vedľajšie účinky na plodnosť samcov a samičí estrálny cyklus a plodnosť vyskytli 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

Nevykonali 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 až 8°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2°C až 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 s pravidlami správnej praxe, obzvlášť z hľadiska aseptických podmienok. VISTABEL sa má rekonštituovať 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.

Aby sa zabránilo denaturácii VISTABELU, sa roztok pripravuje pomalou injekciou rozpúšťadla do injekčnej liekovky a jej jemným otáčaním tak, aby sa predišlo tvorbe bubliniek. Ak vákuum 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 ošetrenie len jedného pacienta počas jedného zákroku.

Pokyny, ktoré sa musia dodržiavať pri bezpečnej likvidácii 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.

Použité injekčné liekovky, injekčné striekačky a materiál sa nesmú vyprázdniť a musia sa zlikvidovať vo vhodných nádobách 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 roztoku sa musia ihneď iniciovať príslušné, dolu uvedené opatrenia.
- Toxín je veľmi citlivý na teplo a určité chemické látky.
- Akýkoľvek rozliaty/rozsypaný 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 rozbije, opatrne pozbierajte kusy skla a utrite liek, ako bolo opísané vyššie, pričom sa vyhnite 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 likvidáciu 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

08/2026