

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VISTABEL, 4 jednostki Allergan/0,1 ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Toksyna botulinowa typu A<sup>1</sup> .....4 jednostki Allergan w 0,1 ml odtworzonego roztworu.  
<sup>1</sup>*Clostridium botulinum*

Jednostki Allergan nie są równoważne z innymi produktami zawierającymi toksynę botulinową.

Fiolka zawierająca 50 jednostek.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
Biały proszek

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

VISTABEL jest wskazany do osiągnięcia przejściowej poprawy wyglądu następujących zmarszczek u osób dorosłych, gdy ich nasilenie ma istotny wpływ psychologiczny na pacjenta:

- zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła),
- zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”)
- leczone jednocześnie zmarszczki typu „kurze łapki” o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu oraz zmarszczki gładziny czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Szczegółowe zalecenia dla poszczególnych wskazań zostały opisane poniżej.

Zważywszy, że jednostki toksyny botulinowej są różne w zależności od produktu leczniczego, jednostki dawkowania nie są równoważne z jednostkami dawkowania innych produktów toksyny botulinowej.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane z badania klinicznego fazy 3 dotyczące stosowania produktu leczniczego VISTABEL u pacjentów powyżej 65 lat (patrz punkt 5.1).

##### Dzieci i młodzież

Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności preparatu VISTABEL w leczeniu zmarszczek gładziny czoła widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi oraz zmarszczek typu „kurze łapki”

widocznych przy pełnym uśmiechu u osób poniżej 18. roku życia. Nie zaleca się stosowania preparatu VISTABEL u osób poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

VISTABEL powinien być podawany jedynie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i fachową wiedzę w zakresie prowadzenia terapii oraz posługiwania się wymaganym sprzętem.

Po rekonstytucji produkt leczniczy VISTABEL musi zostać użyty wyłącznie w ramach jednej sesji wstrzyknięcia/wstrzyknięć u pacjenta. Resztki niewykorzystanego produktu leczniczego należy poddać utylizacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 6.6. Należy zachować szczególne środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego, jak również podczas inaktywacji i utylizacji pozostałego, niewykorzystanego roztworu (patrz punkty 4.4 oraz 6.6).

Zalecana objętość dla każdego miejsca wstrzyknięcia w mięsień wynosi 0,1 ml. Dodatkowe informacje zawiera tabela rozcieńczeń (punkt 6.6).

Instrukcje dotyczące użycia, obchodzenia się i usuwania fiolek przedstawione są w punkcie 6.6.

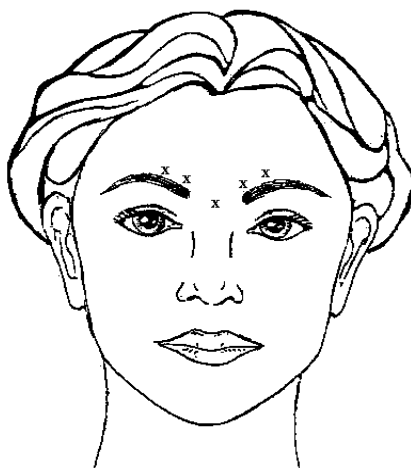
Podczas wstrzykiwania produktu leczniczego VISTABEL w pionowe zmarszczki między brwiami widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła) lub zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka, widoczne przy pełnym uśmiechu, należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć wstrzyknięć w naczynia krwionośne, patrz punkt 4.4.

#### Pionowe zmarszczki między brwiami, tzw. zmarszczki gładziny czoła widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi

Po rekonstytucji produkt leczniczy VISTABEL (50 j./1,25 ml) jest wstrzykiwany przy użyciu jałowej igły o rozmiarze 30 Ga. W każde z pięciu miejsc wstrzyknięć należy podać 0,1 ml (4 j.) produktu: dwa wstrzyknięcia w każdy z mięśni marszczących brwi i jedno wstrzyknięcie w mięsień podłużny nosa, podając łącznie 20 j. (patrz Rys. 1).

Aby zapobiec wynaczynieniu poniżej krawędzi oczodołu, przed wstrzyknięciem należy umieścić kciuk lub palec wskazujący poniżej krawędzi oczodołu. W trakcie wstrzykiwania igła powinna być skierowana do góry i przyśrodkowo. Aby ograniczyć ryzyko opadania powieki, nie należy przekraczać maksymalnej, zalecanej dawki wynoszącej po 4 jednostki dla każdego miejsca wstrzyknięcia, ani zalecanej liczby miejsc wstrzyknięć. Ponadto należy unikać wykonywania wstrzyknięć w okolicy mięśnia dźwigacza powieki górnej. Dotyczy to w sposób szczególny pacjentów z dobrze rozwiniętymi mięśniami obniżającymi brwi (depressor supercili). Wstrzyknięcia w mięśnie marszczące brwi powinny być wykonywane w środkowe części tych mięśni, w odległości co najmniej 1 cm powyżej łuku brwiowego.

Rysunek 1.



Poprawa wyglądu pionowych zmarszczek między brwiami widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (zmarszczek gładzizny czoła) na ogół jest widoczna w ciągu tygodnia po leczeniu. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez okres do 4 miesięcy po wstrzyknięciu.

Przerwy między zabiegami terapeutycznymi nie powinny być krótsze niż trzy miesiące. W razie niepowodzenia leczenia lub ograniczonego efektu po wielokrotnych wstrzyknięciach, należy zastosować alternatywne metody leczenia.

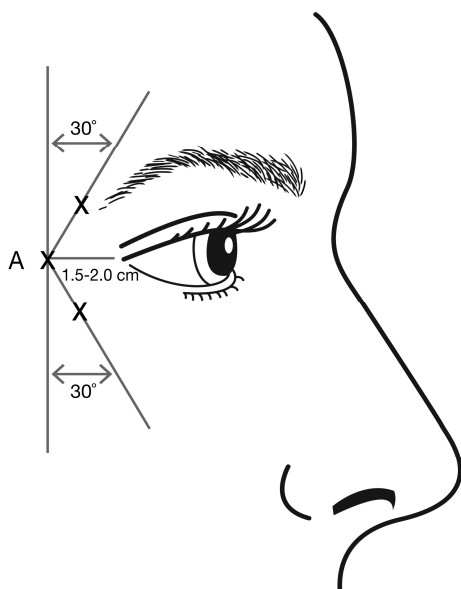
#### Zmarszczki typu „kurze łapki” widoczne przy pełnym uśmiechu

Po rekonstytucji produkt leczniczy VISTABEL (50 jednostek/1,25 ml) jest wstrzykiwany przy użyciu jałowej igły o grubości 30 G. W każde z 3 miejsc wstrzyknięć po każdej ze stron (łącznie 6 miejsc iniekcji) należy podać 0,1 ml (4 j.) produktu w obrębie bocznej części mięśnia okrężnego oka, podając łącznie 24 jednostki w całkowitej objętości 0,6 ml (12 jednostek po każdej ze stron).

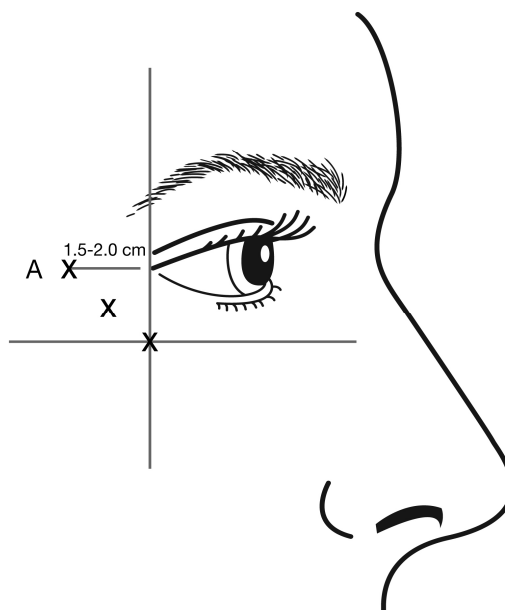
Aby ograniczyć ryzyko opadania powieki, nie należy przekraczać maksymalnej, zalecanej dawki 4 jednostek produktu dla każdego miejsca wstrzyknięcia, ani zalecanej liczby miejsc wstrzyknięć. Ponadto wstrzyknięcie należy dokonywać skroniowo w stosunku do krawędzi oczodołu, zachowując tym samym bezpieczną odległość do mięśni odpowiedzialnych za unoszenie powieki.

Pierwsza iniekcja (A) powinna być podana około 1,5 do 2,0 cm skroniowo w stosunku do boczego kąta oka i bezpośrednio skroniowo w stosunku do krawędzi oczodołu. Kolejne miejsca iniekcji zależą od tego, czy zmarszczki znajdują się powyżej oraz poniżej boczego kąta oka (patrz Rys. 2.), bądź też głównie poniżej boczego kąta oka (patrz Rys. 3.).

Rysunek 2.



Rysunek 3.



W przypadku jednoczesnego leczenia zmarszczek gładzizny czoła widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi, dawka dla zmarszczek w okolicy bocznych kątów oczu, widocznych przy pełnym uśmiechu wynosi 24 jednostki oraz 20 jednostek dla zmarszczek gładzizny czołowej (patrz zalecenia dotyczące podawania w przypadku zmarszczek gładzizny czołowej), dając łączną dawkę 44 jednostek w całkowitej objętości 1,1 ml.

Zmniejszenie nasilenia zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych podczas pełnego uśmiechu, według oceny badacza, następowało w 1 tygodniu leczenia. Efekt terapeutyczny wykazano dla mediany z 4 miesięcy po wstrzyknięciu.

Odstępy pomiędzy sesjami terapeutycznymi nie powinny być krótsze niż 3 miesiące.

## Informacje ogólne

W przypadku niepowodzenia leczenia po pierwszym zabiegu, definiowanego jako brak znamiennej poprawy po miesiącu od podania produktu leczniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym, należy rozważyć następujące strategie postępowania:

- Analizę przyczyn niepowodzenia, które obejmują między innymi: wstrzyknięcie w niewłaściwe mięśnie, nieprawidłową technikę wstrzyknięć, powstanie przeciwciał neutralizujących toksynę i zbyt małą dawkę preparatu;
- Ponowne rozważenie wskazania do leczenia z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A.

W przypadku braku jakichkolwiek działań niepożądanych po pierwszym zabiegu, należy rozważyć powtórne podanie produktu leczniczego, zachowując odstęp co najmniej 3 miesięcy między jednym a drugim podaniem produktu leczniczego.

W leczeniu zmarszczek gładziny czoła, widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi, w razie zastosowania zbyt małej dawki podczas pierwszego zabiegu należy rozważyć powtórne podanie produktu leczniczego, zwiększając całkowitą dawkę do 40 lub 50 jednostek, uwzględniając analizę wcześniejszego niepowodzenia terapeutycznego,

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego VISTABEL podawanego we wstrzyknięciach powtarzanych przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy VISTABEL jest przeciwwskazany:

- u osób o znanej nadwrażliwości na toksynę botulinową typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w składzie produktu,
- w przypadku miastonii lub zespołu Eatona-Lamberta,
- w przypadku zakażenia w proponowanych miejscach wstrzyknięć.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy przedsięwziąć szczególne środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego, jak również inaktywacji i usuwania pozostałego niezwytego roztworu (patrz punkty 4.2 i 6.6.).

Produkt leczniczy VISTABEL zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tj. w zasadzie „nie zawiera sodu”.

Należy zapoznać się z anatomią i ewentualnymi zmianami wynikającymi z przebytych zabiegów chirurgicznych miejsca planowanego wstrzyknięcia przed podaniem produktu leczniczego VISTABEL, należy również unikać wstrzyknięć w okolicy wrażliwych struktur anatomicznych.

Nie należy przekraczać zalecanych dawek ani częstości podawania produktu leczniczego VISTABEL.

Bardzo rzadko może wystąpić reakcja anafilaktyczna po wstrzyknięciu toksyny botulinowej. Z tego względu należy zapewnić dostępność adrenaliny lub innych leków przeciwanafilaktycznych.

Pacjenci z nierozpoznanymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych o znaczeniu klinicznym, obejmujących ciężką dysfagię oraz zaburzenia oddychania, w następstwie podania typowych dawek toksyny botulinowej typu A. W niektórych spośród tych przypadków dysfagia utrzymywała się przez kilka miesięcy i wymagała założenia zgłębnika do żołądka celem prowadzenia żywienia (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu VISTABEL pacjentom cierpiącym na stwardnienie zanikowe boczne lub z obwodowymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi.

Bardzo rzadko odnotowywano działania niepożądane po użyciu toksyny botulinowej, prawdopodobnie związane z przeniknięciem toksyny w odległe miejsca od miejsca podania. U pacjentów leczonych dawkami terapeutycznymi może wystąpić nasilone osłabienie mięśni. Zaburzenia połykania i oddychania mogą być poważne i mogą powodować zgon. Nie zaleca się wstrzykiwania produktu leczniczego VISTABEL pacjentom z dysfagią i aspiracją w wywiadzie.

Pacjentom lub ich opiekunom należy poradzić o natychmiastowym wezwaniu pomocy medycznej w przypadku wystąpienia zaburzeń połykania, mowy lub oddychania.

Zbyt częste stosowanie produktu leczniczego lub za duże dawki mogą zwiększać ryzyko powstania przeciwciał. Powstawanie przeciwciał może prowadzić do niepowodzenia leczenia toksyną botulinową typu A, nawet w innych wskazaniach.

Tak jak w przypadku każdej procedury iniekcji, spodziewane jest wystąpienie miejscowego bólu, stanu zapalnego, parestezji, osłabienia czucia, tkliwości, obrzmienia/obrzęku, rumienia, miejscowego zakażenia, krwawienia i/lub zasinienia co związane jest z wykonaniem wstrzyknięcia. Ból i/lub niepokój związany z zastosowaniem igły skutkował odpowiednią wazowagalną, w tym przemijającą objawową hipotonią i omdleniem.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu VISTABEL w miejscu/miejscach proponowanego wstrzyknięcia, w których doszło do zapalenia, a także gdy występuje znaczne osłabienie lub zanik mięśni wybranych do wstrzyknięcia.

Należy zachować ostrożność i upewnić się, że VISTABEL nie zostanie podany do naczynia krwionośnego podczas iniekcji w obrębie zmarszczek gładziny czoła widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi oraz zmarszczek w okolicy bocznego kąta oka widocznych przy pełnym uśmiechu (patrz punkt 4.2).

W następstwie leczenia istnieje ryzyko wystąpienia opadania powieki. Informacje o sposobie ograniczenia ryzyka opadania powieki, patrz punkt 4.2. instrukcje dotyczące stosowania.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VISTABEL u osób poniżej 18 lat. Dane z badań klinicznych 3 fazy dotyczących stosowania VISTABEL u pacjentów powyżej 65. roku życia są ograniczone.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Teoretycznie działanie toksyny botulinowej może zostać nasilone przez antybiotyki z grupy aminoglikozydów, spektynomycynę lub inne leki wpływające na przeżywalność nerwowo-mięśniowe (np. leki zwiotczające mięśnie).

Nie jest znany efekt zastosowania różnych serotypów neurotoksyny botulinowej jednocześnie lub podania każdej z nich w ciągu kilku miesięcy. Zastosowanie innej toksyny botulinowej przed ustąpieniem efektu działania poprzednio podanej toksyny botulinowej może nasilać efekt wzmożonego osłabienia nerwowomięśniowego.

Nie przeprowadzono badań w celu ustalenia możliwości wystąpienia klinicznej interakcji z innymi produktami leczniczymi. Dla tego wskazania nie zostały zgłoszone żadne inne interakcje o istotnym znaczeniu klinicznym.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego

VISTABEL u kobiet w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.

#### Karmienie piersią

Brak informacji, czy VISTABEL przenika do mleka ludzkiego. Nie można zalecić stosowania preparatu VISTABEL w okresie karmienia piersią.

#### Płodność

Brak jest odpowiednich badań dotyczących wpływu stosowania toksyny botulinowej typu A na płodność u kobiet w wieku rozrodczym. Badania u samców i samic szczura wykazały obniżenie płodności (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Jednakże produkt leczniczy VISTABEL może powodować astenię, osłabienie mięśni, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### **a) Ogólne**

W przebiegu kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących leczenia zmarszczek gładziny czoła, widocznych podczas maksymalnego zmarszczenia brwi, zdarzenia niepożądane uznane przez badaczy za związane z produktem leczniczym VISTABEL zgłaszano u 23,5% pacjentów (placebo: 19,2%). W 1 cyklu leczenia w głównych badaniach klinicznych dotyczących zastosowania tego produktu w leczeniu zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych podczas pełnego uśmiechu, zdarzenia niepożądane zgłaszano u 7,6% pacjentów (otrzymujących 24 jednostki w leczeniu zmarszczek typu „kurze łapki”) oraz u 6,2% pacjentów (otrzymujących 44 jednostki : 24 jednostki w leczeniu zmarszczek typu „kurze łapki” oraz jednocześnie 20 jednostek w leczeniu zmarszczek gładziny czoła) w porównaniu do 4.5% dla grupy z placebo.

Działania niepożądane mogą być związane z leczeniem, techniką wykonywania wstrzyknięć lub jednocześnie z obydwooma tymi czynnikami. W większości przypadków działania niepożądane występują w ciągu pierwszych kilku dni po wstrzyknięciu i mają charakter przejściowy. Większość zgłaszanych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Miejscowe osłabienie mięśni stanowi spodziewane działanie farmakologiczne toksyny botulinowej. Z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego VISTABEL wiąże się opadanie powiek, które może być związane z zastosowaną techniką wstrzyknięcia. Podobnie jak w przypadku każdej iniekcji, wstrzyknięcie może spowodować ból, pieczenie, parzący ból, obrzęk i/lub zasinienie. Po wstrzyknięciach toksyny botulinowej obserwowano również gorączkę oraz objawy grypowe.

#### **b) Działania niepożądane - częstotliwość**

Częstość występowania jest definiowana następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ).

#### Zmarszczki gładziny czoła

##### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Niezbyt często: Zakażenie

##### **Zaburzenia psychiczne**

Niezbyt często: Lęk

### ***Zaburzenia układu nerwowego***

Często: Ból głowy, parestezje  
Niezbyst często: Zawroty głowy

### ***Zaburzenia oka***

Często: Opadanie powiek  
Niezbyst często: Zapalenie powiek, ból oka, zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie)

### ***Zaburzenia żołądka i jelit***

Często: Nudności  
Niezbyst często: Suchość w jamie ustnej

### ***Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej***

Często: Rumień, napięcie skóry  
Niezbyst często: Obrzęk (twarzy, powiek, wokół oczodołu), reakcja nadwrażliwości na światło, świąd, suchość skóry

### ***Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej***

Często: Miejscowe osłabienie mięśni  
Niezbyst często: Drganie mięśni

### ***Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania***

Często: Ból twarzy, obrzęk, zasinienie, ból w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia  
Niezbyst często: Objawy grypowe, astenia, gorączka

### **Zmarszczki typu „kurze łapki”**

W podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, po wstrzyknięciu 24 jednostek produktu leczniczego VISTABEL stosowanego w leczeniu tylko zmarszczek typu „kurze łapki”, zgłoszono następujące działania niepożądane:

### ***Zaburzenia oka***

Często: obrzęk powieki

### ***Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania***

Często: krwawienie w miejscu wstrzyknięcia\*, krwawk w miejscu wstrzyknięcia\*  
Niezbyst często: ból w miejscu wstrzyknięcia\*, parestezje w miejscu wstrzyknięcia

*\*działania niepożądane związane z procedurą wstrzyknięcia*

### **Zmarszczki typu „kurze łapki” oraz zmarszczki gładziny czoła**

W podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych zgłoszono następujące działania niepożądane po wstrzyknięciu 44 jednostek produktu leczniczego VISTABEL (jednoczesne leczenie zmarszczek typu „kurze łapki” oraz zmarszczek gładziny czołowej):

### ***Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania***

Często: krwawk w miejscu wstrzyknięcia\*  
Niezbyst często: krwawienie w miejscu wstrzyknięcia\*, ból w miejscu wstrzyknięcia\*

*\*działania niepożądane związane z procedurą wstrzyknięcia*

Nie zaobserwowano zmian w zakresie ogólnego profilu bezpieczeństwa w następstwie powtarzanych iniekcji.

c) **Informacje uzyskane z obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznaną)**

Następujące działania niepożądane lub medycznie istotne zdarzenia niepożądane były zgłaszane od czasu wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego VISTABEL, stosowanego w leczeniu zmarszczek gładziny czoła, zmarszczek typu „kurze łapki” oraz w innych wskazaniach klinicznych:

*Zaburzenia ucha i błędnika*

Niedosłuch, szum w uszach i zawroty głowy

*Zaburzenia oka*

Jaskra zamykającego się kąta (w leczeniu kurczu powiek), zez, zmniejszona ostrość widzenia i zaburzenia widzenia

*Zaburzenia żołądka i jelit*

Ból brzucha, biegunka, uczucie suchości w ustach, zaburzenia połykania, nudności i wymioty

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Zanik mięśni spowodowany odnerwieniem, złe samopoczucie i gorączka

*Zaburzenia układu immunologicznego*

Anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, choroba posurowicza i pokrzywka

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Jadłowstręt

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Zanik mięśni i ból mięśni

*Zaburzenia układu nerwowego*

Dysfunkcja splotu ramiennego, chrypka, dyzartria, niedowład nerwu twarzowego, osłabienie czucia, osłabienie mięśni, miastenia, neuropatia obwodowa, parestezja, radikulopatia, omdlenia i porażenie nerwu twarzowego

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Zachłystowe zapalenie płuc, duszność, skurcz oskrzeli, depresja oddechowa i niewydolność oddechowa

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Łysienie, łuszczycopodobne zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, nadmierna potliwość, utrata rzęs, świąd i wysypka

Bardzo rzadko odnotowywano działania niepożądane po użyciu toksyny botulinowej, prawdopodobnie związane z przeniknięciem toksyny w odległe miejsca od miejsca podania (np. osłabienie mięśni, dysfagia, zaparcia lub zachłystowe zapalenie płuc, które może być śmiertelne) (patrz punkt 4.4).

*Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych*

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu }  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego VISTABEL to pojęcie względne i zależne jest od dawki, miejsca wstrzyknięcia oraz własności tkanek w okolicy iniekcji. Nie zaobserwowano przypadków toksyczności ogólnoustrojowej w następstwie przypadkowego wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A. Nadmierne dawki mogą wywołać miejscowe bądź odległe, uogólnione i głębokie porażenie nerwowomięśniowe. Nie zgłoszono żadnych przypadków doustnego przyjęcia toksyny botulinowej typu A.

Oznaki przedawkowania nie są widoczne bezpośrednio po wstrzyknięciu. Jeśli przypadkowo nastąpi wstrzyknięcie lub połknięcie, pacjent powinien zostać poddany obserwacji medycznej przez kilka dni w kierunku objawów uogólnionego osłabienia lub paralizu mięśni. Należy rozważyć hospitalizację pacjentów z objawami zatrucia toksyną botulinową typu A (uogólnione osłabienie, opadanie powiek, podwójne widzenie, zaburzenia połykania, zaburzenia mowy lub niedowład mięśni oddechowych).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty zwiotczające mięśnie o działaniu obwodowym, Kod ATC: M03A X01.

Toksyna botulinowa typu A (neurotoksyna *Clostridium botulinum*) hamuje uwalnianie acetylocholin w presynaptycznych cholinergicznym zakończeniach nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego do skutecznego łączenia i uwalniania acetylocholin z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów, prowadząc do odnerwienia mięśnia, a tym samym jego porażenia.

Po wstrzyknięciu początkowo następuje szybkie wiązanie ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi o wysokim powinowactwie do toksyny. Następnie toksyna jest przenoszona poprzez błonę komórkową na drodze endocytozy z udziałem receptorów pośredniczących. Ostatecznie toksyna jest uwalniana do cytosolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholin; kliniczne objawy pojawiają się w ciągu 2-3 dni. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5-6. tygodniu po wstrzyknięciu.

Działanie produktu leczniczego zwykle ustępuje w ciągu 12 tygodni po wstrzyknięciu domięśniowym, gdy ponownie zostaje utworzone połączenie pomiędzy zakończeniami nerwowymi a płytką mięśniową.

*Dane kliniczne:*

#### **Zmarszczki gładziny czoła**

Do badań klinicznych włączono 537 pacjentów ze zmarszczkami pionowymi między brwiami (linie gładziny czoła) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.

Wstrzyknięcia produktu leczniczego VISTABEL znacząco ograniczały nasilenie linii gładziny czoła przez okres do 4 miesięcy, mierzone na podstawie oceny nasilenia linii gładziny czoła dokonywanej przez badacza przy maksymalnym zmarszczeniu brwi i dokonywanej przez pacjenta ogólnej oceny zmian wyglądu zmarszczek pionowych między brwiami (linie gładziny czoła). Żaden z klinicznych punktów końcowych nie obejmował obiektywnej oceny wpływu psychologicznego. 30 dni po wstrzyknięciu badacze stwierdzili, że odpowiedź na leczenie nastąpiła u 80% (325/405) pacjentów leczonych produktem leczniczym VISTABEL (brak lub łagodne nasilenie przy maksymalnym zmarszczeniu brwi), w porównaniu z 3% (4/132) pacjentów leczonych placebo. W tym samym czasie 89% (362/405) pacjentów leczonych produktem leczniczym VISTABEL stwierdziło, że nastąpiła u nich umiarkowana lub większa poprawa, w porównaniu z 7% (9/132) pacjentów leczonych placebo.

Wstrzyknięcia produktu leczniczego VISTABEL znacząco zmniejszały również nasilenie linii gładziny czoła w spoczynku. Spośród 537 pacjentów włączonych do badań, u 39% (210/537) obecne były linie gładziny czoła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w spoczynku (u 15% linie były nieobecne w spoczynku). Uznano, że spośród tych pacjentów u 74% (119/161) pacjentów leczonych produktem leczniczym VISTABEL nastąpiła odpowiedź na leczenie (brak lub łagodne nasilenie) 30 dni po wstrzyknięciu, w porównaniu z 20% (10/49) pacjentów leczonych placebo.

Dostępne są ograniczone dane z badania klinicznego fazy 3 dotyczące stosowania produktu leczniczego VISTABEL u pacjentów powyżej 65 lat. Jedynie 6,0% (32/537) pacjentów miało powyżej 65 lat, a wyniki skuteczności uzyskane w tej populacji były gorsze.

### Zmarszczki typu „kurze łapki”

Do badania włączono 1362 pacjentów ze zmarszczkami typu „kurze łapki”, powstającymi podczas pełnego uśmiechu, o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, zarówno występującymi osobno (N=445, Badanie 191622-098) bądź jednocześnie ze zmarszczkami gładziny czołowej o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, powstającymi przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (N=917, Badanie 191622-099).

Wstrzyknięcia produktu leczniczego VISTABEL znacząco zmniejszyły nasilenie zmarszczek typu „kurze łapki” powstających podczas pełnego uśmiechu w porównaniu do placebo, we wszystkich punktach czasowych ( $p < 0,001$ ) przez okres do 5 miesięcy. Parametr ten mierzono za pomocą odsetka pacjentów, u których w obu badaniach głównych stopień nasilenia zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych przy pełnym uśmiechu oceniano jako zerowy bądź łagodny (do dnia 150 (zakończenie badania) w badaniu 191622-098 oraz do dnia 120 (zakończenie pierwszego cyklu terapeutycznego) w badaniu 191622-099). W ocenie badacza oraz pacjenta, proporcja pacjentów uzyskujących zerowy bądź umiarkowany stopień nasilenia zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych przy pełnym uśmiechu była większa wśród pacjentów z umiarkowanym nasileniem zmarszczek przed terapią niż pacjentów ze zmarszczkami o nasileniu ciężkim.

W Tabeli 1 przedstawiono podsumowanie wyników osiągniętych w dniu 30, stanowiącym punkt czasowy pierwszorzędownego punktu końcowego oceny skuteczności .

W badaniu 191622-104 (stanowiącym rozszerzenie badania 191622-099), 101 pacjentów uprzednio poddanych randomizacji do grupy otrzymującej placebo włączono do grupy, która miała otrzymać pierwsze leczenie w dawce 44 jednostek. Pacjenci leczeni za pomocą VISTABEL uzyskiwali statystycznie istotną poprawę w pierwszorzędownym punkcie końcowym oceny skuteczności w porównaniu do placebo w dniu 30 podczas pierwszego badania. Odsetek odpowiedzi w dniu 30 po pierwszym podaniu produktu leczniczego był podobny do grupy otrzymującej 44 jednostki w ramach badania 191622-099. Łącznie 123 pacjentów było poddanych 4 cyklom leczenia w dawce 44 jednostek VISTABEL stosowanego w jednoczesnym leczeniu zmarszczek typu „kurze łapki” oraz zmarszczek gładziny czołowej.

### Dzień 30: Ocena badacza oraz pacjenta w zakresie poprawy wyglądu zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych przy pełnym uśmiechu - odsetek odpowiedzi (% pacjentów uzyskujących zerowy bądź łagodny stopień nasilenia zmarszczek typu „kurze łapki”)

Badanie kliniczne	Dawka	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		ocena badacza		ocena pacjenta	
191622-098	24 jednostki (zmarszczki typu „kurze łapki”)	66,7%* (148/222)	6,7% (15/223)	58,1%* (129/222)	5,4% (12/223)
191622-099	24 jednostki (zmarszczki typu „kurze łapki”)	54,9%* (168/306)	3,3% (10/306)	45,8%* (140/306)	3,3% (10/306)
	44 jednostki (24 jednostki zmarszczki typu „kurze	59,0%* (180/305)	3,3% (10/306)	48,5%* (148/305)	3,3% (10/306)

	łapki”; 20 jednostek zmarszczki gładziny czołowej)				
--	--	--	--	--	--

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

Oceniana przez pacjenta poprawa w zakresie wyglądu zmarszczek typu „kurze łapki” przy pełnym uśmiechu w stosunku do punktu początkowego była statystycznie istotna (p < 0,001) dla produktu leczniczego VISTABEL (24 jednostki i 44 jednostki) w porównaniu do placebo, zarówno w dniu 30 jak i we wszystkich punktach czasowych po każdym cyklu leczenia w obu badaniach głównych.

Zaobserwowano poprawę w samoocenie wieku i atrakcyjności pacjentów po podaniu VISTABEL (24 jednostki i 44 jednostki) w porównaniu do placebo stosując kwestionariusz wyników leczenia zmarszczek twarzy (ang. Facial Line Outcomes - FLO-11) w dniu 30 pierwszorzędnego punktu czasowego oraz we wszystkich kolejnych punktach czasowych w obu badaniach głównych (p < 0,001).

W badaniach głównych, 3,9% pacjentów (53/1362) było w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w tej grupie wiekowej odsetek odpowiedzi, w ocenie badacza, wynosił 36% (w dniu 30) dla produktu leczniczego VISTABEL (24 jednostki i 44 jednostki). Analiza metodą grup wiekowych pacjentów ≤ 50 lat i pacjentów > 50 lat wykazała statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo. W ocenie badaczy, odpowiedź na leczenie po podaniu produktu Vistabel w dawce 24 jednostki, w grupie pacjentów w wieku > 50 lat była mniejsza niż w grupie pacjentów w wieku ≤ 50 lat (wynosząc odpowiednio 42% i 71,2%).

Ogólna odpowiedź po podaniu produktu Vistabel w leczeniu zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych przy pełnym uśmiechu jest mniejsza (60%), niż odpowiedź na leczenie obserwowana w leczeniu zmarszczek gładziny czoła widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (80%).

916 pacjentów (517 pacjentów otrzymujących dawkę 24 jednostki oraz 399 pacjentów otrzymujących 44 jednostki) leczonych za pomocą produktu leczniczego VISTABEL poddano badaniu na oznaczenie wytwarzania przeciwciał. U żadnego z nich nie stwierdzono wytworzenia przeciwciał neutralizujących.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### a) *Ogólna charakterystyka substancji aktywnej:*

Badania nad dystrybucją leku prowadzone na szczurach wskazują na słabe rozproszenie mięśniowe znakowanego radioaktywnie <sup>125</sup>I kompleksu neurotoksyny botulinowej typu A po wstrzyknięciu – w mięśniu brzuchatym łydki, a następnie szybkie metabolizowanie układowe i wydalanie z moczem. Okres półtrwania znakowanego radiologicznie materiału w mięśniu wynosił około 10 godzin. W miejscu wstrzyknięcia radioaktywność była związana z dużymi cząsteczkami białka, podczas gdy w osoczu była związana z małymi cząsteczkami, co wskazuje na szybki metabolizm układowy substratu. W ciągu 24 godzin od podania dawki substancja radioaktywna była usuwana wraz z moczem w 60%. Toksyna jest prawdopodobnie metabolizowana przez proteazy, a jej składowe cząsteczkowe włączane są w normalne ścieżki przemian metabolicznych.

Ze względu na rodzaj substancji czynnej preparatu, nie przeprowadzono typowych badań farmakokinetycznych: absorpcji, dystrybucji, biotransformacji i eliminacji (ADME).

### b) *Charakterystyka leku w organizmie pacjenta:*

Uważa się, że przy stosowaniu dawek terapeutycznych produktu leczniczego VISTABEL następuje niewielka dystrybucja systemowa. Badania kliniczne z użyciem technik elektromiografii pojedynczego włókna wykazały zwiększoną elektrofizjologiczną aktywność nerwowo-mięśniową w mięśniach odległych od miejsca wstrzyknięcia, której nie towarzyszyły żadne kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach reproduktywności u myszy, szczurów i królików, obserwowano embriotoksyczność po zastosowaniu wysokich dawek preparatu (opóźnienie kostnienia i zmniejszenie masy ciała płodów). Nie wykazano działania teratogennego u ww. gatunków. Jedynie wysokie dawki preparatu podawane szczurom wywoływały działania niepożądane w płodności samców oraz w cyklu estrogenowym i płodności samic.

Badania nad ostrą toksycnością, toksycnością wywołaną powtórными dawkami, miejscową tolerancją, mutagennością, antygenowością i zgodnością krwi nie wykazały miejscowych i systemowych nietypowych działań niepożądanych w trakcie stosowania klinicznie właściwych poziomów dawek.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Albumina ludzka  
Sodu chlorek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata.

Po odtworzeniu zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu. Niemniej wykazano, że preparat zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania odtworzonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Proszek w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma chlorobutyłowa) i zamknięciem (aluminiowym). Fiolka zawierająca 50 jednostek Allergan toksyny botulinowej typu A – opakowanie zawierające jedną lub dwie fiolki.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Rekonstytucja produktu powinna odbywać się zgodnie z zasadami dobrej praktyki, ze szczególnym uwzględnieniem zasad aseptyki. VISTABEL należy odtworzyć w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań bez dodatku konserwantów. Zgodnie z poniższą tabelą rozcieńczeń, żadaną ilość roztworu chloru sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań należy pobrać do strzykawki, aby uzyskać roztwór produktu o stężeniu 4 j./0,1 ml.

Objętość dodawanego rozpuszczalnika (0,9% roztwór chlorku sodu) do fiolki 50 j.	Uzyskana dawka (w jednostkach na 0,1 ml)
1,25 ml	4,0 j.

Środkową część gumowego korka należy oczyścić alkoholem.

Aby nie dopuścić do denaturacji produktu leczniczego VISTABEL, roztwór należy przygotować poprzez powolne wstrzykiwanie rozpuszczalnika do fiolki i delikatne obracanie fiolki, aby nie dopuścić do powstania pęcherzyków. Fiolkę należy wyrzucić, jeśli podciśnienie nie spowoduje zassania rozpuszczalnika do fiolki. Po rekonstytucji należy przeprowadzić kontrolę wizualną roztworu przed użyciem. Należy stosować tylko przejrzysty, bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór bez cząstek stałych.

Produkt leczniczy VISTABEL należy bezwzględnie stosować do leczenia wyłącznie jednego pacjenta w trakcie pojedynczego zabiegu.

Procedura bezpiecznego usuwania użytych fiolek, strzykawek i materiałów:

Bezpośrednio po użyciu i przed usunięciem nieużyty odtworzony roztwór produktu VISTABEL w fiolce i/lub strzykawce należy inaktywować, dodając 2 ml rozcieńczonego roztworu podchlorynu sodu o stężeniu 0,5% lub 1% i usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

Zużytych fiolek, strzykawek i materiałów nie należy opróżniać, ale należy je wyrzucić do odpowiednich pojemników, a następnie jako medyczne odpady pochodzenia biologicznego usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zalecenia w razie wypadku podczas obchodzenia się z toksyną botulinową

W razie wypadku podczas obchodzenia się z produktem, niezależnie czy w stanie wysuszonym próżniowo czy po odtworzeniu, należy bezzwłocznie podjąć niżej opisane właściwe działania.

- Toksyna jest bardzo wrażliwa na ciepło i pewne substancje chemiczne.
- Rozlany roztwór należy wytrzeć materiałem absorbującym zwilżonym w roztworze podchlorynu sodu (roztwór Javel) w przypadku produktu w stanie wysuszonym próżniowo, lub suchym materiałem absorbującym w przypadku produktu odtworzonego.
- Skażone powierzchnie należy oczyścić materiałem absorbującym zwilżonym w roztworze podchlorynu sodu (roztwór Javel), a następnie osuszyć.
- Jeśli fiolka jest rozbita, ostrożnie zebrać kawałki szkła i wytrzeć produkt w sposób opisany powyżej, nie dopuszczając do skaleczenia skóry.
- Jeśli roztwór rozchlapie się, zmyć roztworem podchlorynu sodu, a następnie dokładnie spłukać dużą ilością wody.

- Jeśli dostanie się do oczu, spłukać dokładnie oczy dużą ilością wody lub okulistycznym płynem do przemywania oczu.
- W razie wystąpienia obrażeń (skaleczenia, nakłucie) u osoby wykonującej powyższe czynności należy postąpić w sposób opisany powyżej, a następnie podjąć właściwe działania medyczne odpowiednie dla wstrzykniętej dawki.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji użycia, obchodzenia się i usuwania preparatu.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND  
Westport  
County Mayo  
Irlandia

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14504

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.03.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.10.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2013