

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 A¹4 jednostki Allergan w 0,1 ml odtworzonego roztworu.
¹*Clostridium botulinum*

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

Fiolka zawierająca 50 jednostek.

Fiolka zawierająca 100 jednostek.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały proszek

Produkt leczniczy Vistabel, zawiera drobny biały proszek, który może być prawie niewidoczny na dnie szklanej przezroczystej fiolki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

VISTABEL jest wskazany do osiągnięcia przejściowej poprawy wyglądu następujących zmarszczek:

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

w przypadku, gdy nasilenie zmarszczek ma istotny wpływ psychologiczny na dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Szczegółowe zalecenia dla poszczególnych wskazań zostały opisane poniżej.

Jednostki toksyny botulinowej są różne w zależności od produktu leczniczego i nie mogą być stosowane zamiennie. Zalecane jednostki dawkowania Allergan 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 w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.1).

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie wykazano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego VISTABEL w leczeniu zmarszczek gładziny czoła widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi, zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych przy pełnym uśmiechu ani zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi u osób poniżej 18. roku życia. Nie zaleca się stosowania VISTABEL u osób w wieku 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 usunąć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 6.6. Należy zachować szczególne środki ostrożności podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego, jak również podczas inaktywacji i usuwania 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, patrz 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), zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka, widoczne przy pełnym uśmiechu lub zmarszczki poziome czoła widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi, należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć wstrzyknięć w naczynia krwionośne, patrz punkt 4.4.

Przerwy między zabiegami terapeutycznymi nie powinny być częstsze niż co trzy miesiące.

Zmarszczki gładziny czoła widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi

Po rekonstytucji produkt leczniczy VISTABEL (50 jednostek/1,25 ml lub 100 jednostek/2,5 ml) jest wstrzykiwany przy użyciu jałowej igły o rozmiarze 30 Ga. W każde z pięciu miejsc wstrzyknięć należy podać 0,1 ml (4 jednostki) produktu: dwa wstrzyknięcia w każdy z mięśni marszczących brwi i jedno wstrzyknięcie w mięsień podłużny nosa, podając łącznie 20 jednostek (patrz Rys. 1).

Aby zapobiec wynaczynieniu poniżej krawędzi oczodołu, przed wstrzyknięciem należy mocno przycisnąć 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 superciliaris). 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 zmarszczek gładzizny czoła widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi na ogół jest widoczna w ciągu tygodnia po leczeniu. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez okres do 4 miesięcy po wstrzyknięciu.

Zmarszczki typu „kurze łapki” widoczne przy pełnym uśmiechu

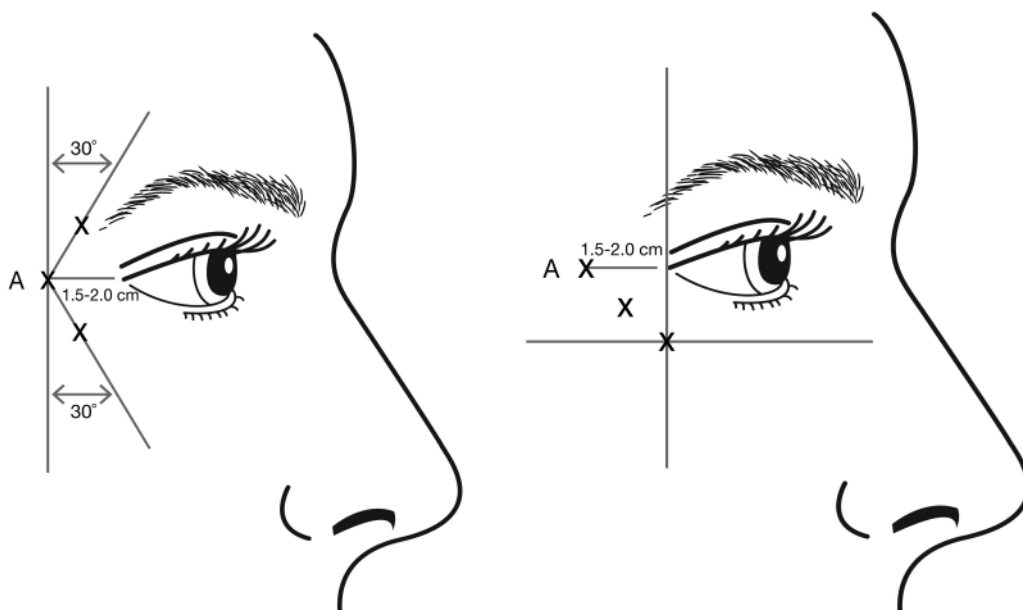
Po rekonstytucji produkt leczniczy VISTABEL (50 jednostek/1,25 ml lub 100 jednostek/2,5 ml) jest wstrzykiwany przy użyciu jałowej igły o rozmiarze 30 G. W każde z 3 miejsc wstrzyknięć po każdej ze stron (łącznie 6 miejsc iniekcji) należy podać 0,1 ml (4 jednostek) produktu w obrębie bocznej części mięśnia 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 wstrzyknięć należy dokonywać skroniowo w stosunku do krawędzi oczodołu, zachowując tym samym bezpieczną odległość do mięśni odpowiedzialnych za unoszenie powieki.

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

Rysunek 2.

Rysunek 3.



W przypadku jednoczesnego leczenia zmarszczek gładziny 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 gładziny czołowej (patrz zalecenia dotyczące podawania w przypadku zmarszczek gładziny czołowej oraz Rys.1), 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.

Zmarszczki poziome czoła widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi:

Po rekonstytucji produkt leczniczy VISTABEL (50 jednostek/1,25 ml lub 100 jednostek/2,5 ml) jest wstrzykiwany przy użyciu jałowej igły o rozmiarze 30 Ga. W każde z 5 miejsc wstrzyknięć w mięsień czołowy należy podać 0,1 ml (4 jednostki) produktu, podając łącznie 20 jednostek o całkowitej objętości 0,5 ml (patrz Rys. 4).

Łączna dawka w leczeniu zmarszczek poziomych czoła (20 jednostek) wraz ze zmarszczkami gładziny czoła (20 jednostek) to 40 jednostek/1,0 ml.

Przy identyfikacji odpowiednich miejsc wstrzyknięć w obrębie mięśnia czołowego należy ocenić ogólną zależność pomiędzy rozmiarem czoła pacjenta a rozkładem aktywności mięśnia czołowego.

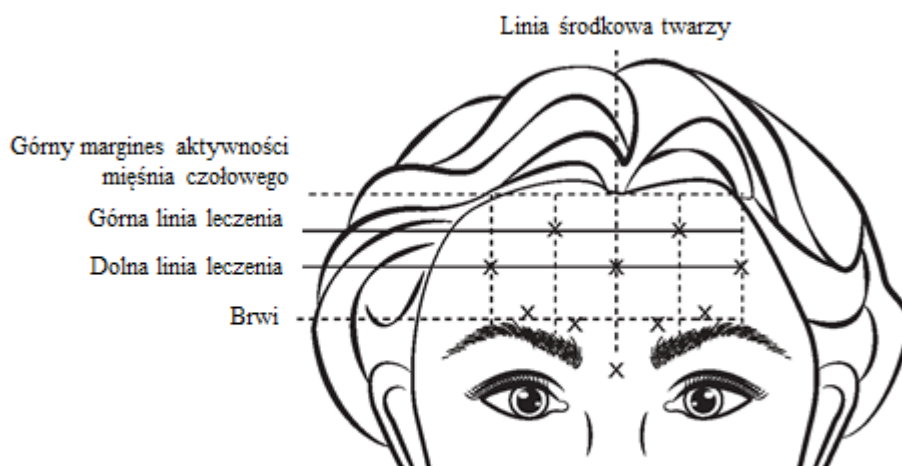
Za pomocą delikatnego badania palpacyjnego czoła w spoczynku oraz przy maksymalnym uniesieniu brwi należy zlokalizować następujące poziome linie leczenia:

- Górny margines aktywności mięśnia czołowego: około 1 cm powyżej najwyższej zmarszczki na czole.
- Dolna linia leczenia: pośrodku między górnym marginesem aktywności mięśnia czołowego a brwiami, co najmniej 2 cm powyżej brwi.
- Górna linia leczenia: pośrodku między górnym marginesem aktywności mięśnia czołowego a dolną linią leczenia.

5 wstrzyknięć należy wykonać w punktach przecięcia poziomych linii leczenia z następującymi pionowymi punktami orientacyjnymi:

- Na dolnej linii leczenia, w linii środkowej twarzy oraz 0,5–1,5 cm przyśrodkowo od stwierdzonego palpacyjnie grzebienia skroniowego; powtórzyć dla drugiej strony.
- Na górnej linii leczenia, pośrodku między bocznym a przyśrodkowym miejscem wstrzyknięcia w dolnej linii leczenia; powtórzyć dla drugiej strony.

Rysunek 4.



Zmniejszenie nasilenia zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi wystąpiło w ciągu tygodnia od zakończenia leczenia. Efekt terapeutyczny utrzymywał się przez okres około 4 miesięcy po wstrzyknięciu.

W przypadku jednoczesnego leczenia zmarszczek gładziny czoła i zmarszczek typu „kurze łapki” łączna dawka wynosi 64 jednostki, składa się z 20 jednostek na zmarszczki poziome czoła, 20 jednostek na zmarszczki gładziny czoła (patrz Zmarszczki gładziny czoła widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi oraz Rys. 1) oraz 24 jednostki na zmarszczki typu „kurze łapki” (patrz Zmarszczki typu „kurze łapki” widoczne przy pełnym uśmiechu oraz Rys. 2 i 3).

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 produktu;
- Ponowne rozważenie wskazania do leczenia z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A.

W przypadku braku jakichkolwiek działań niepożądanych po pierwszym zabiegu, należy powtórnie podać produkt leczniczy, 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 powtórnie podać produkt leczniczy, 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 nieużytego roztworu (patrz punkty 4.2 i 6.6.).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Należy zapoznać się z anatomią i ewentualnymi zmianami wynikającymi z przebytych zabiegów chirurgicznych miejsca planowanego wstrzyknięcia przed podaniem produktu leczniczego VISTABEL i 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 środków stosowanych w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

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 (patrz punkt 4.8). 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 natychmiastowe wezwanie 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, zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych przy pełnym uśmiechu oraz zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi 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.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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 przewodnictwo 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 nerwowo-mięśniowego.

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.

W pierwszym cyklu leczenia w badaniach klinicznych dotyczących leczenia zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi zdarzenia niepożądane uznane przez badaczy za związane z produktem leczniczym VISTABEL zgłaszano u 20,6% pacjentów, którzy otrzymali 40 jednostek (20 jednostek podanych do mięśnia czołowego oraz 20 jednostek podanych w okolicę gładziny czoła) oraz u 14,3% pacjentów, którzy otrzymali 64 jednostki (20 jednostek podanych do mięśnia czołowego, 20 jednostek podanych w okolicę gładziny czoła oraz 24 jednostki podane w okolicę zmarszczek typu „kurze łapki”) w porównaniu do 8,9% pacjentów, którzy otrzymali placebo.

Działania niepożądane mogą być związane z leczeniem, techniką wykonywania wstrzyknięć lub jednocześnie z obydwojema 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. Zgłaszano również występowanie osłabienia sąsiadujących mięśni i (lub) mięśni oddalonych od miejsca wstrzyknięcia. 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

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów, stosując następującą konwencję: 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 $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zmarszczki gładziny czoła

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone po wstrzyknięciu 20 jednostek produktu leczniczego VISTABEL w leczeniu tylko zmarszczek gładziny czoła w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo i prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, parestezje	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Opadanie powiek	Często
	Zapalenie powiek, ból oka, zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie)	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień, napięcie skóry	Często
	Obrzęk (twarzy, powiek, wokół oczodołu), reakcja nadwrażliwości na światło, świąd, suchość skóry	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Miejscowe osłabienie mięśni	Często
	Drganie mięśni, objaw Mefisto (nadmierne uniesienie zewnętrznej części brwi)	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból twarzy, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie, ból w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Objawy grypowe, astenia, gorączka	Niezbyt często

Zmarszczki typu „kurze łapki” z lub bez zmarszczek gładziny czoła

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone po wstrzyknięciu produktu leczniczego VISTABEL w leczeniu zmarszczek typu „kurze łapki” z lub bez zmarszczek gładziny czoła w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo i prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia oka	Obrzęk powiek	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia*	Często
	Krwotok w miejscu wstrzyknięcia*	Niezbyt często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia*	Niezbyt często
	Parestezje w miejscu wstrzyknięcia	Niezbyt często

*działania niepożądane związane z procedurą wstrzyknięcia

Zmarszczki poziome czoła i zmarszczki gładziny czoła ze zmarszczkami typu „kurze łapki” lub bez nich

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone po wstrzyknięciu produktu leczniczego VISTABEL w jednoczesnym leczeniu zmarszczek poziomych czoła i zmarszczek gładziny czoła z lub bez zmarszczek typu „kurze łapki” w trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo i prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
---------------------------------	-----------------------	----------

Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia oka	Opadanie powiek ¹	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Napięcie skóry	Często
	Opadanie brwi ²	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Objaw Mefisto (nadmierne uniesienie zewnętrznej części brwi)	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia*	Często
	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia*	Często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia*	Niezbyt często

¹Mediana czasu do wystąpienia opadania powiek wynosiła 9 dni od zakończenia leczenia.

²Mediana czasu do wystąpienia opadania brwi wynosiła 5 dni od zakończenia leczenia.

*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 nieznana)

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:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, choroba posurowicza i pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt
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 oka	Jaskra zamykającego się kąta (w leczeniu kurczu powiek), opadanie powiek, niedomykalność powieki, zez, zmniejszona ostrość widzenia i zaburzenia widzenia, suchość oka, obrzęk powiek
Zaburzenia ucha i błędnika	Niedosłuch, szum w uszach i zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zachłystowe zapalenie płuc, duszność, skurcz oskrzeli, depresja oddechowa i niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka, uczucie suchości w ustach, zaburzenia połykania, nudności i wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, opadanie brwi, łuszczycopodobne zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, nadmierna potliwość, utrata rzęs, świąd i wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zanik mięśni i ból mięśni, miejscowe drganie mięśni/ mimowolne skurcze mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zanik mięśni spowodowany odnerwieniem, złe samopoczucie i gorączka
---	--

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: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 nerwowo-mięśniowe. 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 paraliżu 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 acetylocholino w presynaptycznych cholinergicznym zakończeniach nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego do skutecznego łączenia i uwalniania acetylocholino 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 cytozolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholino; 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 gładziny czoła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.

Wstrzyknięcia produktu leczniczego VISTABEL znacząco ograniczały nasilenie zmarszczek gładziny czoła widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi 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 gładziny czoła widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu brwi. 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 zmniejszyły 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 w wieku 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”, widocznymi 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, widocznymi przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (N=917, Badanie 191622-099).

Wstrzyknięcia produktu leczniczego VISTABEL znacząco zmniejszyły nasilenie zmarszczek typu „kurze łapki” widocznych 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 produktu leczniczego VISTABEL stosowanego w jednoczesnym leczeniu zmarszczek typu „kurze łapki” oraz zmarszczek gładziny czoła.

Tabela 1. 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 łapki”; 20 jednostek zmarszczki gładziny czoła)	59,0%* (180/305)	3,3% (10/306)	48,5%* (148/305)	3,3% (10/306)

*p < 0,001 (produkt leczniczy 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.

Leczenie produktem leczniczym VISTABEL (24 jednostki) przyniosło także znaczną poprawę wyglądu zmarszczek typu „kurze łapki” w fazie spoczynku. 63% (330/528) spośród 528 pacjentów uczestniczących w badaniu miało w chwili rozpoczęcia badania zmarszczki typu „kurze łapki” o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne w spoczynku. 58% (192/330) spośród tych pacjentów oceniono jako reagujących na leczenie (brak zmarszczek lub zmarszczki o nasileniu umiarkowanym) 30 dni po podaniu produktu leczniczego, w porównaniu do 11% (39/330) pacjentów z grupy placebo.

Zaobserwowano poprawę w samoocenie wieku i atrakcyjności pacjentów po podaniu produktu leczniczego 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 pierwszorzędowego 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.

Zmarszczki poziome czoła

Do badania włączono 822 pacjentów ze zmarszczkami poziomymi czoła i zmarszczkami gładziny czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widocznymi przy maksymalnym napięciu, zarówno występującymi osobno (N=254, Badanie 191622-142), jak i jednocześnie ze zmarszczkami typu „kurcze łapki” występującymi przy pełnym uśmiechu o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (N=568, Badanie 191622-143). Pacjentów tych włączono do głównych populacji badania w celu oceny wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności. W badaniach klinicznych zmarszczki poziome czoła były leczone wraz ze zmarszczkami gładziny czoła.

Zarówno w ocenie badaczy, jak i pacjentów, odsetek pacjentów, u których uzyskano zerowy lub łagodny stopień nasilenia zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi po zastosowaniu wstrzyknięć produktu leczniczego VISTABEL był większy niż w przypadku pacjentów leczonych placebo w 30. dniu, stanowiącym punkt czasowy pierwszorzędnego punktu końcowego oceny skuteczności (tabela 2). Podano także odsetek pacjentów osiągających co najmniej 1-stopniową poprawę nasilenia zmarszczek poziomych czoła w porównaniu ze stanem wyjściowym w spoczynku oraz pacjentów, u których występuje zerowy lub łagodny stopień nasilenia zmarszczek poziomych czoła przy maksymalnym napięciu.

Tabela 2: 30. dzień: Ocena zmarszczek poziomych czoła oraz zmarszczek w górnej części twarzy przy maksymalnym napięciu oraz przy rozluźnionych mięśniach dokonywana przez badacza i pacjenta

Badanie kliniczne	Punk końcowy	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Ocena badacza		Ocena pacjenta	
Badanie 191622-142; 40 j. (20 j. na zmarszczki poziome czoła + 20 j. na zmarszczki gładzizny czoła)	Zmarszczki poziome czoła przy maksymalnym napięciu ^a	94,8% (184/194)	1,7% (1/60)	87,6% (170/194)	0,0% (0/60)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Zmarszczki poziome czoła przy rozluźnionych mięśniach ^b	86,2% (162/188)	22,4% (13/58)	89,7% (174/194)	10,2% (6/59)
		p < 0,0001		p < 0,0001	
Badanie 191622-143; 40 j. (20 j. na zmarszczki poziome czoła + 20 j. na zmarszczki gładzizny czoła)	Zmarszczki poziome czoła przy maksymalnym napięciu ^a	90,5% (201/222)	2,7% (3/111)	81,5% (181/222)	3,6% (4/111)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Zmarszczki poziome czoła przy rozluźnionych mięśniach ^b	84,1% (185/220)	15,9% (17/107)	83,6% (184/220)	17,4% (19/109)
		p < 0,0001		p < 0,0001	
Badanie 191622-143; 64 j. (20 j. na zmarszczki poziome czoła + 20 j. na zmarszczki gładzizny czoła + 24 j. na zmarszczki typu „kurze łapki”)	Zmarszczki poziome czoła przy maksymalnym napięciu ^a	93,6% (220/235)	2,7% (3/111)	88,9% (209/235)	3,6% (4/111)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Zmarszczki w górnej części twarzy przy maksymalnym napięciu ^c	56,6% (133/235)	0,9% (1/111)	nd.	
		p < 0,0001			

^a Odsetek pacjentów osiągających zerowy lub łagodny stopień nasilenia zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi.

^b Odsetek pacjentów z co najmniej 1-stopniową poprawą nasilenia zmarszczek poziomych czoła w spoczynku w stosunku do stanu wyjściowego.

^c Odsetek pacjentów definiowanych jako ten sam pacjent osiągający zerowe lub łagodne nasilenie zmarszczek poziomych czoła, zmarszczek gładzizny czoła oraz zmarszczek typu „kurze łapki” dla każdego obszaru twarzy przy maksymalnym napięciu.

W porównaniu do placebo wstrzyknięcia produktu leczniczego VISTABEL znacząco zmniejszyły nasilenie zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi w okresie do 6 miesięcy (p < 0,05): Parametr ten mierzono za pomocą odsetka pacjentów, u których w obu badaniach głównych stopień nasilenia zmarszczek poziomych czoła widocznych przy maksymalnym uniesieniu brwi oceniano jako zerowy bądź łagodny; do 150. dnia w Badaniu 191622-142 (21,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym VISTABEL w porównaniu do 0% pacjentów leczonych placebo) oraz 180. dnia w Badaniu 191622-143 (6,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym VISTABEL w porównaniu do 0% pacjentów leczonych placebo).

W przypadku jednoczesnego leczenia wszystkich 3 obszarów w Badaniu 191622-143 (64 jednostki produktu leczniczego VISTABEL) wstrzyknięcia produktu leczniczego VISTABEL znacznie zmniejszyły nasilenie zmarszczek gładzizny czoła w okresie do 6 miesięcy (5,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym VISTABEL w porównaniu do 0% pacjentów leczonych placebo), zmarszczek typu „kurze łapki” w okresie do 6 miesięcy (3,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym VISTABEL w porównaniu do 0% pacjentów leczonych placebo) oraz zmarszczek poziomych czoła w okresie do 6 miesięcy (9,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym VISTABEL w porównaniu do 0% pacjentów leczonych placebo).

W ciągu 1 roku łącznie 116 i 150 pacjentów otrzymało 3 cykle leczenia składające się z odpowiednio 40 jednostek (20 jednostek na zmarszczki poziome czoła oraz 20 jednostek na zmarszczki gładziny czoła) oraz 64 jednostek (20 jednostek na zmarszczki poziome czoła, 20 jednostek na zmarszczki gładziny czoła oraz 24 jednostki na zmarszczki typu „kurze łapki”) produktu leczniczego VISTABEL. Odsetek odpowiedzi w przypadku poprawy nasilenia zmarszczek poziomych czoła był podobny we wszystkich cyklach leczenia.

W badaniach 191622-142 oraz 191622-143, w pierwszorzędownym punkcie czasowym wynoszącym 30 dni, za pomocą kwestionariusza FLO-11 wykazano poprawę postrzegania zmarszczek poziomych czoła, samooceny wieku pacjentów oraz stopnia atrakcyjności u znacznie ($p < 0,001$) większego niż w przypadku placebo odsetka pacjentów otrzymujących 40 jednostek (20 jednostek na zmarszczki poziome czoła oraz 20 jednostek na zmarszczki gładziny czoła) i 64 jednostki (20 jednostek na zmarszczki poziome czoła, 20 jednostek na zmarszczki gładziny czoła oraz 24 jednostki na zmarszczki typu „kurze łapki”) produktu leczniczego VISTABEL.

Na podstawie kwestionariusza zadowolenia z nasilenia zmarszczek na twarzy (ang. Facial Lines Satisfaction Questionnaire – FLSQ) ustalono, że 78,1% (150/192) pacjentów w Badaniu 191622-142 oraz 62,7% (138/220) pacjentów w Badaniu 191622-143 otrzymujących produkt leczniczy VISTABEL w dawce 40 jednostek (20 jednostek na zmarszczki poziome czoła oraz 20 jednostek na zmarszczki gładziny czoła) zgłaszało poprawę stanu związanego z wyglądem oraz stanu emocjonalnego (definiowanych jako kwestie dotyczące poczucia bycia starszym, niż się jest w rzeczywistości, negatywnej samooceny, zmęczonego wyglądu, uczucia bycia nieszczęśliwym, zezłoszczonego wyglądu) w porównaniu do pacjentów leczonych placebo – 19,0% (11/58) w Badaniu 191622-142 oraz 18,9% (21/111) w Badaniu 191622-143 w 30. dniu ($p < 0,0001$ w obu badaniach).

W pierwszorzędownym punkcie czasowym wynoszącym 60 dni w tym samym kwestionariuszu FLSQ 90,2% (174/193) pacjentów w Badaniu 191622-142 oraz 79,2% (175/221, 40 jednostek) pacjentów lub 86,4% (203/235, 64 jednostki) w Badaniu 191622-143 zgłaszało, że byli „bardzo zadowoleni”/„przeważnie zadowoleni” ze stosowania 40 jednostek lub 64 jednostek produktu leczniczego VISTABEL w porównaniu do pacjentów leczonych placebo (1,7% [1/58], 3,6% [4/110] odpowiednio w Badaniu 191622-142 oraz 191622-143) ($p < 0,0001$).

W badaniach głównych 3,7% (22/587) pacjentów stanowiły osoby powyżej 65. roku życia. W ocenie badacza pacjenci w tej grupie wiekowej osiągnęli odpowiedź na leczenie produktem leczniczym VISTABEL na poziomie 86,7% (13/15) (w 30. dniu) w porównaniu do odpowiedzi na leczenie placebo na poziomie 28,6% (2/7). Odsetek pacjentów w tej podgrupie leczonej produktem leczniczym VISTABEL był podobny do odsetka w populacji całkowitej, znaczenie statystyczne nie zostało jednak osiągnięte a dokonanie porównań z placebo było trudne z uwagi na niewielką liczbę pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) *Ogólna charakterystyka substancji aktywnej:*

Badania nad dystrybucją leku prowadzone na szczurach wskazują na słabe rozproszenie mięśniowe znakowanego radioaktywnie ^{125}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 toksycznością, toksycznością 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 produkt leczniczy 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 fiołki.

Fiolka zawierająca 100 jednostek Allergan toksyny botulinowej typu A – opakowanie zawierające jedną lub dwie fiołki.

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. Produkt leczniczy VISTABEL należy odtworzyć w jałowym roztworze soli fizjologicznej (0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań bez dodatku konserwantów). Zgodnie z poniższą tabelą rozcieńczeń, żadaną ilość jałowego roztworu soli fizjologicznej bez dodatku konserwantów (0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań) należy pobrać do strzykawki, aby uzyskać roztwór produktu o stężeniu 4 jednostki/0,1 ml.

Wielkość opakowania	Objętość dodawanego rozpuszczalnika (jałowy roztwór soli fizjologicznej bez dodatków konserwantów) 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań)	Uzyskana dawka (jednostki w 0,1 ml)
50 jednostek	1,25 ml	4,0 jednostki
100 jednostek	2,5 ml	4,0 jednostki

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 rozcieńzonego 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

AbbVie Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) 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

02/2023