

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта Приложение 1

Към Рег. №

20070112

Разрешение №

62119

04-04-2023

BG/МА/И/

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТВИСТАБЕЛ, 4 Алерган единици/0,1 ml, Прах за инжекционен разтвор
VISTABEL, 4 Allergan Units/0.1 ml, Powder for solution for injection**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**Ботулинов токсин тип A¹ (*Botulinum Toxin Type A¹*) 4 Алерган единици в 0,1 ml приготвен
от *Clostridium botulinum* разтвор.

Алерган единици не са взаимозаменяеми с други продукти, съдържащи ботулинов токсин.

Флакон от 50 единици.

Флакон от 100 единици.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Бял прах

Продуктът ВИСТАБЕЛ изглежда като тънък бял оттенък, който трудно може да се види в основата на флакона.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

ВИСТАБЕЛ е показан за временно подобрене на външния вид на:

- умерени до дълбоки вертикални бръчки между веждите, видими при максимално смръщване (глабеларни гънки) и/или,
- умерени до дълбоки странични кантални бръчки (тип „пачи крак“), видими при максимална усмивка и/или,
- умерени до дълбоки бръчки на челото, видими при максимално повдигане на веждите, когато изразеността на лицевите бръчки има важно психологическо въздействие върху възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложениеДозировка

Направете справка за специфичните препоръки за всяко показание, описано по-долу.

Единиците ботулинов токсин не са взаимозаменяеми между различните продукти. Дозите, препоръчани в Алерган единици, са различни от тези при другите лекарствени продукти ботулинов токсин.

Пациенти в напреднала възраст

Има ограничени данни от фаза 3 клинични проучвания с ВИСТАБЕЛ при пациенти над 65 години (вж. точка 5.1). Не е необходимо специфично коригиране на дозата за приложение при



пациенти в напреднала възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ВИСТАБЕЛ при лечението на глабеларни гънки, видими при максимално смръщване, на бръчки тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка, или бръчки на челото, видими при максимално повдигане на веждите при лица под 18 години не са доказани. Не се препоръчва употребата на ВИСТАБЕЛ при лица под 18 години (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

ВИСТАБЕЛ трябва да се прилага само от лекари с подходяща квалификация и опит в това лечение и прилагане на необходимото оборудване.

След приготвяне, ВИСТАБЕЛ трябва да се употреби само за един сеанс от инжекция(и) на пациент. Излишният неизползван продукт трябва да се изхвърли, както е обяснено подробно в точка 6.6. Трябва да се вземат особени предпазни мерки при приготвянето и приложението на продукта, както и при инактивирането и изхвърлянето на останалия неупотребен разтвор (вж. точки 4.4 и 6.6).

Препоръчителният инжекционен обем на мускулно място е 0,1 ml. Вижте също таблицата за разреждане в точка 6.6.

За инструкции за употреба, работа и изхвърляне на флаконите вижте точка 6.6.

Трябва да се внимава ВИСТАБЕЛ да не бъде инжектиран в кръвоносен съд, когато се инжектира във вертикалните бръчки между веждите, видими при максимално смръщване (наричани още глабеларни гънки) в страничните кантални бръчки, видими при максимална усмивка (наричани още бръчки тип „пачи крак“), или бръчки на челото, видими при максимално повдигане на веждите, вижте точка 4.4.

Интервалите между отделните лечения не трябва да са по-малки от три месеца.

Инструкции за приложение при глабеларни гънки, видими при максимално смръщване:

Приготвеният ВИСТАБЕЛ (50 единици/1,25 ml или 100 единици/2,5 ml) се инжектира посредством стерилна игла с размер 30. 0,1 ml (4 единици) се прилага във всяко от 5-те инжекционни места (вж. Фигура 1): 2 инжекции във всеки мускул коругатор (*corrugator*) и 1 инжекция в мускул процерус (*procerus*) до обща доза от 20 единици.

Преди инжектиране, палецът или показалецът трябва да бъде поставен стабилно под орбиталния ръб, за да се предотврати екстравазация под орбиталния ръб. Иглата трябва да бъде насочена нагоре и медиално по време на инжектирането. За да се намали рискът от птоза на клепача, максималната доза от 4 единици за всяко от инжекционните места, както и броят на инжекционните места не трябва да се превишават. В допълнение, инжекциите в близост до мускула повдигач на горния клепач (*levator palpebrae superioris*) трябва да се избягват, особено при пациенти с по-широки комплекси на депресорите на веждите (*depressor supercillii*). Инжекциите в мускул коругатор (*corrugator*) трябва да се правят в централната част на този мускул, на разстояние от поне 1 cm над извивката на веждите.



Фигура 1:



Подобрение на силно изразените глабеларни гънки, видими при максимално смръщване обикновено настъпва до една седмина след лечението. Ефектът се запазва до 4 месеца след инжектирането.

Инструкции за приложение при бръчки тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка:

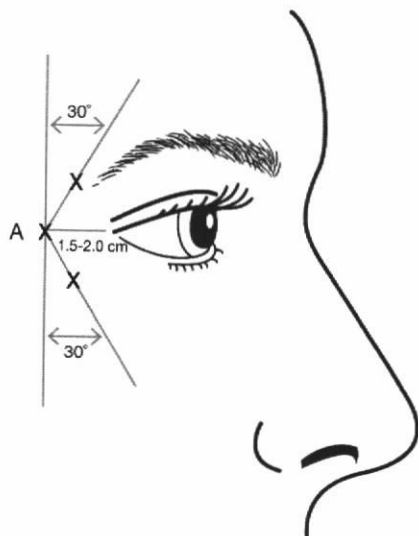
Приготвеният ВИСТАБЕЛ (50 единици/1,25 ml или 100 единици/2,5 ml) се инжектира посредством стерилна игла с размер 30. 0,1 ml (4 единици) се прилага на всяко от 3-те инжекционни места от всяка страна (общо 6 инжекционни места) в латералния орбикуларен очен мускул, за обща доза от 24 единици с общ обем от 0,6 ml (12 единици от всяка страна).

За да се намали рискът от птоза на клепача, максималната доза от 4 единици за всяко от инжекционните места, както и броят на инжекционните места не трябва да се превишават. В допълнение, инжекциите трябва да се правят темпорално на орбиталния ръб, запазвайки по този начин безопасно разстояние от мускула, контролиращ повдигането на клепача.

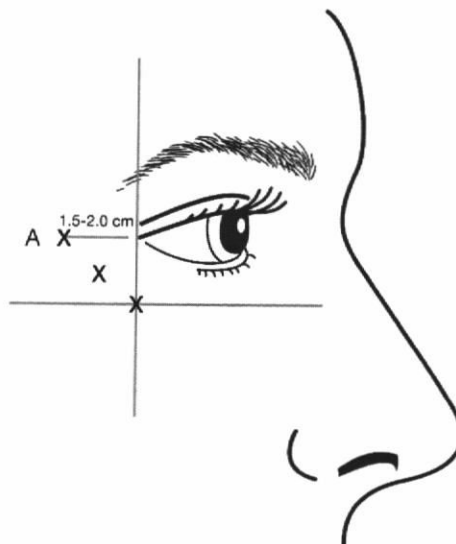
Инжекциите трябва да се прилагат, като върхът на иглата е наклонен нагоре и е ориентиран в посока навън от окото. Първата инжекция (А) трябва да се направи приблизително на 1,5 до 2,0 cm темпорално от латералния кантус и темпорално на орбиталния ръб. Ако бръчките в зоната на „пачия крак“ са под и над латералния кантус, инжектирайте, както е показано на Фигура 2. Съответно, ако бръчките в зоната на „пачия крак“ са основно под латералния кантус, инжектирайте, както е показано на Фигура 3.



Фигура 2:



Фигура 3:



За едновременно лечение с глабеларни гънки, видими при максимално смръщване, дозата е 24 единици за бръчки тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка и 20 единици за глабеларни гънки (вж. „Инструкции за приложение при глабеларни гънки“ и Фигура 1), за обща доза от 44 единици с общ обем от 1,1 ml.

Подобрение на изразеността на бръчките тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка, когато се оценява от изследователя, настъпва в рамките на една седмица след лечението. Ефектът се запазва средно до 4 месеца след инжектирането.

Инструкции за приложение при бръчки на челото, видими при максимално повдигане на веждите:

Приготвеният ВИСТАБЕЛ (50 единици/1,25 ml или 100 единици/2,5 ml) се инжектира посредством стерилна игла с размер 30. 0,1 ml (4 единици) се прилага във всяко от 5-те инжекционни места в *musculus frontalis* до обща доза от 20 единици с общ обем от 0,5 ml (вижте Фигура 4).

Общата доза за лечение на бръчки на челото (20 единици) заедно с глабеларни гънки (20 единици) е 40 единици/1,0 ml.

За да определите местоположението на съответните места на инжектиране в *musculus frontalis*, трябва да се оцени цялостната връзка между размера на челото на пациента и разпределянето на активността на *musculus frontalis*.

Следните хоризонтални редове за лечение трябва да бъдат локализирани чрез леко палпиране на челото в отпуснато състояние и при максимално повдигане на веждата:

- Горна граница на активност на *musculus frontalis*: приблизително 1 cm над най-горната гънка на челото
- Долен ред за лечение: по средата между горната граница на активност на *musculus frontalis* и веждата, най-малко 2 cm над веждата

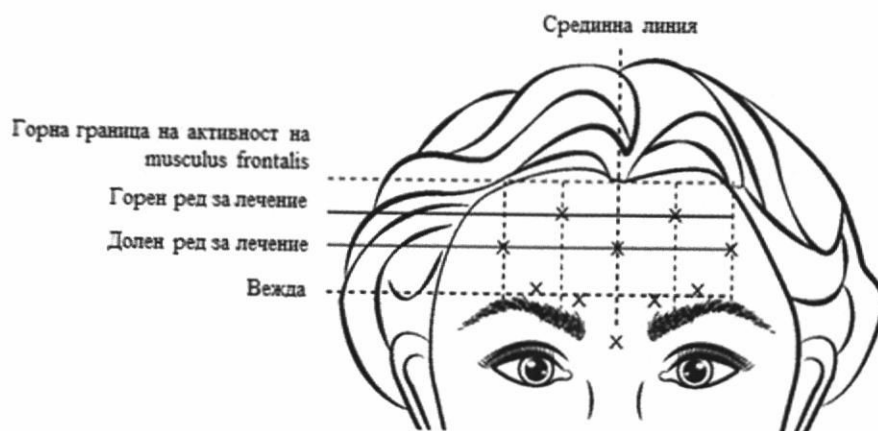


- Горен ред за лечение: по средата между горната граница на активност на *musculus frontalis* и долния ред за лечение

5-те инжекции трябва да бъдат поставени на пресечната точка на хоризонталните редове за лечение със следните вертикални референтни точки:

- На долния ред за лечение към срединната линия на лицето и 0,5 – 1,5 cm медиално на палпираната темпорална линия на сливане (темпорален гребен); повторете за другата страна.
- На горния ред за лечение по средата между латералното и медиалното място на долния ред за лечение; повторете за другата страна.

Фигура 4:



Подобрение на изразеността на бръчките на челото, видими при максимално повдигане на веждите, настъпва до една седмица след лечението. Ефектът се запазва в продължение на приблизително 4 месеца след инжектирането.

За едновременно лечение с глабеларни гънки и бръчки тип „пачи крак“ общата доза е 64 единици, като тя се състои от 20 единици за бръчките на челото, 20 единици за глабеларните гънки (вж. „Инструкции за приложение при глабеларни гънки“ и Фигура 1) и 24 единици за бръчките тип „пачи крак“ (вж. Инструкции за приложение при бръчки тип „пачи крак“ и Фигури 2 и 3).

Обща информация

В случай на лечебен неуспех след първия лечебен сеанс, т.е. при липса на значително подобрение от изходното ниво един месец след инжектирането, може да се имат предвид следните подходи:

- Анализ на причините за неуспех, напр. инжектиране на погрешни мускули, инжекционна техника, образуване на токсин-неутрализиращи антитела, недостатъчна доза;
- Преоценка на уместността на лечението с ботулинов токсин тип А;

В случай на липса на нежелани ефекти вследствие на първия лечебен сеанс, започнете втори лечебен сеанс с интервал между двата лечебни сеанса от най-малко три месеца.

За глабеларни гънки, видими при максимално смръщване, в случай на недостатъчна доза



започнете втори лечебен сеанс с промяна на общата доза до 40 или 50 единици, като вземете предвид анализа на неуспеха от предходното лечение.

Ефикасността и безопасността на многократното инжектиране на ВИСТАБЕЛ след 12 месеца не е оценявана.

4.3 Противопоказания

ВИСТАБЕЛ е противопоказан,

- При лица с известна свръхчувствителност към ботулинов токсин тип А или към някои от помощните вещества на продукта;
- При наличие на миастения гравис или синдрома на Ййтън-Ламбърт
- При наличие на инфекция на местата, предвидени за инжектиране.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се вземат особени предпазни мерки при приготвянето и приложението на продукта, както и при инактивирането и изхвърлянето на останалия неупотребен разтвор (вж. точки 4.2 и 6.6).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. на практика не съдържа натрий.

Съответната анатомична структура и всякакви промени в анатомичната структура, дължащи се на предходни хирургически процедури, трябва да бъдат изяснени преди прилагането на ВИСТАБЕЛ, а инжектирането в уязвими анатомични структури трябва да се избягва.

Препоръчителната дозировка и честота на приложение на ВИСТАБЕЛ не трябва да се превишават.

Анафилактична реакция може да настъпи много рядко след инжектиране на ботулинов токсин. Поради това е необходимо да има на разположение епинефрин (адреналин) или някакви други анти-анафилактични мерки.

Пациентите с неизяснени невромускулни заболявания могат да бъдат с повишен риск от клинично значими системни ефекти, включително тежка дисфагия и влошаване на дишането от обичайни дози на ботулинов токсин тип А. В някои от тези случаи, дисфагията е продължила няколко месеца и е изисквала поставянето на стомашна сонда за хранене (вж. точка 4.3).

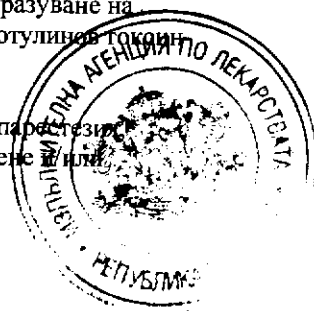
Необходимо е повишено внимание и когато ВИСТАБЕЛ се прилага за лечение на пациенти с амиотрофична латерална склероза или с периферни невромускулни нарушения.

Нежелани реакции, вероятно свързани с разпространението на токсин далече от мястото на приложение, са съобщавани много рядко при ботулинов токсин (вж. точка 4.8). Пациенти, лекувани с терапевтични дози могат да изпитат прекомерна мускулна слабост. Затрудненията при гълтане и дишане са сериозни и може да доведат до смърт. Не се препоръчва инжектиране на ВИСТАБЕЛ при пациенти с анамнеза за дисфагия и аспирация.

Пациентите или лицата, които се грижат за тях трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ, ако се появят нарушения при гълтане, говор или дишане.

Прекалено честото или прекомерно дозиране може да засили опасността от образуване на антитела. Образуването на антитела може да доведе до неуспех на лечението с ботулинов токсин тип А дори при други показания.

Във връзка с инжектирането са наблюдавани локализирана болка, възпаление, парестезия, хипоестезия, чувствителност, оток/едем, еритем, локализирана инфекция, кървене или



посиняване, както се очаква при всяка инжекционна процедура. Свързаната с убождането болка и/или безпокойство са довеждали до вазовагусни отговори, включително преходна симптоматична хипотония и синкоп.

Необходимо е повишено внимание, когато ВИСТАБЕЛ се прилага при наличие на възпаление на предвиденото(ите) за инжектиране място(а) или когато прицелният мускул показва прекомерна слабост или атрофия.

Трябва да се внимава ВИСТАБЕЛ да не бъде инжектиран в кръвоносен съд, когато се инжектира в глабеларните гънки, видими при максимално смръщване, в бръчките тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка или бръчки на челото, видими при максимално повдигане на веждите вижте точка 4.2.

Съществува риск от птоза на клепача след лечението; направете справка с точка 4.2 за инструкциите за приложение и как да сведете до минимум този риск.

Употребата на ВИСТАБЕЛ не се препоръчва при лица под 18 години. Има ограничени данни от фаза 3 клинични проучвания с ВИСТАБЕЛ при пациенти над 65 години.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Теоретично, ефектът на ботулиновия токсин може да се засили от аминокликозидни антибиотици, спектиномицин или други лекарствени продукти, които повлияват невромускулното предаване (напр. невромускулни блокиращи средства).

Ефектът от приложението на различни серотипове ботулинови невротоксини по едно и също време или на отстояние от няколко месеца помежду им е неизвестен. Прекомерната невромускулна слабост може да бъде обострена от приложението на друг ботулинов токсин преди отзвучаването на ефекта от предходно приложен ботулинов токсин.

Не са провеждани специфични изследвания за установяване на възможността за клинично взаимодействие с други лекарствени продукти. Не са съобщени други взаимодействия от клинично значение при това показание.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на ботулинов токсин тип А при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. ВИСТАБЕЛ не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, използващи контрацептивни средства.

Кърмене

Няма информация дали ВИСТАБЕЛ се излъчва в кърмата. Не се препоръчва употребата на ВИСТАБЕЛ по време на кърмене.

Фертилитет

Няма достатъчно данни за ефектите върху фертилитета от употребата на ботулинов токсин тип А при жени с детероден потенциал. Проучванията при мъжки и женски плъхове са показали намаление на фертилитета (вж. точка 5.3).



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. ВИСТАБЕЛ, обаче, може да причини астения, мускулна слабост, замаяност и зрителни смущения, които могат да засегнат шофирането или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а) Общи

При контролирани клинични изпитвания за глабеларни гънки, видими при максимално смръщване, нежелани реакции, считани от изследователите за свързани с ВИСТАБЕЛ, са били съобщени при 23,5% (плацебо: 19,2%) от пациентите. В лечебен цикъл 1 на основните контролирани клинични изпитвания за бръчки тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка, подобни събития са докладвани при 7,6% (24 единици само за бръчки тип „пачи крак“) и 6,2% (44 единици : 24 единици за бръчки тип „пачи крак“, приложени едновременно с 20 единици за глабеларни гънки) от пациентите в сравнение с 4,5% при плацебо.

В лечебен цикъл 1 на клинични проучвания за бръчки на челото, видими при максимално повдигане на веждите, нежелани реакции, за които изследователите са сметнали, че са свързани с ВИСТАБЕЛ, са били съобщени при 20,6% от пациентите, лекувани с 40 единици (20 единици в *musculus frontalis* с 20 единици в глабеларния комплекс) и при 14,3% от пациентите, лекувани с 64 единици (20 единици в *musculus frontalis* с 20 единици в глабеларния комплекс с 20 единици в областите на странични кантални бръчки) в сравнение с 8,9% от пациентите, приемали плацебо.

Нежеланите реакции могат да са свързани с лечението, с техниката на инжектиране или и с двете. Най-общо, нежеланите реакции настъпват през първите няколко дни след инжектирането и са преходни. Повечето съобщени нежелани реакции са били леки до умерено тежки.

Очакваното фармакологично действие на ботулиновия токсин е локална мускулна слабост. Все пак е съобщавана слабост на съседните мускули и/или на мускулите далече от мястото на приложение. Спадането на клепача, което може да бъде свързано с техниката (на приложение), е в съответствие с фармакологичното действие на ВИСТАБЕЛ. Във връзка с инжектирането може да се наблюдават болка/парене/смъдене, оток и/или посиняване, както се очаква при всяка инжекционна процедура. След инжектиране на ботулинов токсин са съобщавани също температура и грипоподобен синдром.

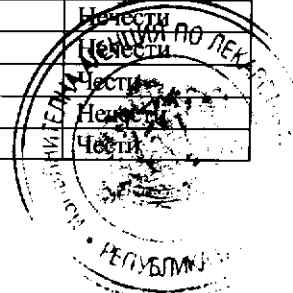
б) Нежелани лекарствени реакции - честота

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системо-органен клас и честота, определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$).

Глабеларни гънки

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани в двойнослепите, плацебо-контролирани клинични проучвания след инжектиране на ВИСТАБЕЛ 20 единици само в глабеларните гънки:

Системо-органен клас	Предпочитан термин	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция	Нечести
Психични нарушения	Безпокойство	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие, парестезия	Чести
	Замаяност	Чести
Нарушения на очите	Птоза на клепача	Чести



	Блефарит, болка в очите, зрителни смущения (включително замъглено виждане)	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести
	Сухота в устата	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Еритем, напрегнатост на кожата	Чести
	Оток (лице, клепач, периорбитален), реакция на фоточувствителност, сърбеж, суха кожа	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Локализирана мускулна слабост	Чести
	Мускулно потрепване, Мефисто ефект (латерално повдигане на веждите)	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Лицева болка, оток на мястото на инжектиране, екхимоза, болка на мястото на инжектиране, дразнене на мястото на инжектиране	Чести
	Грипоподобен синдром, астения, температура	Нечести

Бръчки тип „пачи крак“ със или без глабеларни гънки

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани в двойнослепите, плацебо-контролирани клинични проучвания след инжектиране на ВИСТАБЕЛ за бръчки тип „пачи крак“ със или без глабеларни гънки:

Системо-органен клас	Предпочитан термин	Честота
Нарушения на очите	Оток на клепача	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Хематом на мястото на инжектиране*	Чести
	Кръвоизлив на мястото на инжектиране*	Нечести
	Болка на мястото на инжектиране*	Нечести
	Парестезия на мястото на инжектиране	Нечести

*свързани с процедурата нежелани реакции

Бръчки на челото и глабеларни гънки със или без бръчки тип „пачи крак“

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани в двойнослепите, плацебо-контролирани клинични проучвания след инжектиране на ВИСТАБЕЛ за едновременно лечение на бръчки на челото и глабеларни гънки със или без бръчки тип „пачи крак“:

Системо-органен клас	Предпочитан термин	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на очите	Птоза на клепача ¹	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Напрегнатост на кожата	Чести
	Птоза на веждата ²	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мефисто ефект (латерално повдигане на веждите)	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Посиняване на мястото на инжектиране*.	Чести
	Хематом на мястото на инжектиране*	Чести
	Болка на мястото на	Нечести



	инжектиране*	
--	--------------	--

¹Средното време на поява на птозата на клепача е било 9 дни след лечението

²Средното време на поява на птозата на веждата е било 5 дни след лечението

*свързани с процедурата нежелани реакции

Не са наблюдавани промени в общия профил на безопасността след повторно дозиране.

в) Постмаркетингови данни (с неизвестна честота)

Следните нежелани реакции или клинично значими нежелани събития са съобщавани, откакто лекарството е пуснато в продажба за лечение на глабеларни гънки, бръчки тип „пачи крак“ и други клинични показания:

Системо-органен клас	Предпочитан термин
Нарушения на имунната система	Анафилаксия, ангиоедем, серумна болест, уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия
Нарушения на нервната система	Брахиална плексопатия, дисфония, дизартрия, лицева пареза, хипоестезия, мускулна слабост, миастения гравис, периферна невропатия, парестезия, радикулопатия, синкоп, лицева парализа
Нарушения на очите	Закритоъгълна глаукома (за лечение на блефароспазм), птоза на клепача, лагофталмос, страбизъм, замъглено виждане, зрителни смущения, сухо око, оток на клепача
Нарушения на ухото и лабиринта	Намаляване на слуха, тинитус, вертиго
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Аспирационна пневмония, диспнея, бронхоспазм, потискане на дишането, дихателна недостатъчност
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, диария, сухота в устата, дисфагия, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia, птоза на веждата, псориазиформен дерматит, мултиформена еритема, хиперхидроза, мадароза, пруритус, обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна атрофия, миалгия, локализиран мускулни потрепвания / неволни мускулни контракции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Денервационна атрофия, общо неразположение, пирексия

Нежелани реакции, които е възможно да са свързани с разпространението на токсина далече от мястото на приложение, са съобщавани много рядко при ботулиновия токсин (напр. мускулна слабост, дисфагия, констипация или аспирационна пневмония, която може да бъде фатална) (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Предозирането на ВИСТАБЕЛ е относителен термин и зависи от дозата, мястото на инжектиране и свойствата на подлежащата тъкан. Не са наблюдавани случаи на системна токсичност в резултат на случайно инжектиране на ботулинов токсин тип А. Прекомерните дози може да доведат до локална или отдалечена, генерализирана и пълна невромускулна парализа. Не са съобщавани случаи на поглъщане на ботулинов токсин тип А.

Признаците на предозиране не са очевидни непосредствено след инжектиране. В случай, че настъпи случайно инжектиране или поглъщане, пациентът трябва да бъде няколко дни под лекарско наблюдение за признаци и прояви на обща слабост или мускулна парализа. Трябва да се обсъди хоспитализация за пациенти със симптоми на отравяне с ботулинов токсин тип А (генерализирана слабост, птоза, диплопия, нарушения на гълтането и говора или пареза на дихателните мускули).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулни релаксанти, периферно действащи средства, АТС код: M03A X01

Ботулиновият токсин тип А (невротоксин на *Clostridium botulinum*) блокира периферното отделяне на ацетилхолин в пресинаптичните холинергични нервни окончания чрез отцепване на SNAP-25, протеин съществено важен за успешното захващане и отделяне на ацетилхолин от везикулите, разположени в нервните окончания, което води до денервация на мускула и поради това до парализа.

След инжектиране, настъпва бързо начално свързване с голям афинитет между токсина и специфичните рецептори на клетъчната повърхност. То е последвано от прехвърляне на токсина през плазмената мембрана от рецептор-опосредствана ендоцитоза. Накрая, токсинът се отделя в цитозола. Последният процес се придружава от прогресивно потискане на отделянето на ацетилхолин, клиничните признаци се проявяват след 2-3 дни, като пиков ефект се наблюдава в рамките на 5-6 седмици след инжектирането.

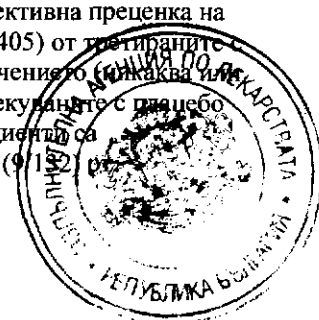
Възстановяването след интрамускулно инжектиране нормално настъпва в рамките на 12 седмици след инжектирането, като краищата на нервните окончания прорастват и се свързват отново с крайните повърхности.

Клинични данни:

Глабеларни гънки

537 пациенти с умерено до тежко изразени глабеларни гънки, видими при максимално смръщване са били включени в клинични проучвания.

Инжекциите ВИСТАБЕЛ са намалили значително изразеността на глабеларните гънки, видими при максимално смръщване, за до 4 месеца, измерени чрез оценка на изследователя за изразеността на глабеларната гънка при максимално смръщване и чрез обща оценка от страна на участника на промяната в изгледа на неговите/нейните глабеларни гънки, видими при максимално смръщване. Никоя от клиничните крайни точки не включва обективна преценка на психологичното въздействие. Тридесет дни след инжектирането 80% (325/405) от третираните с ВИСТАБЕЛ пациенти са счетени от изследователите като отговорили на лечението (нижка по-малко изразеност при максимално смръщване), в сравнение с 3% (4/132) от лекуваните с плацебо пациенти. По същото време, 89% (362/405) от лекуваните с ВИСТАБЕЛ пациенти са почувствали, че имат умерено или по-голямо подобрене, в сравнение с 7% (9/132) от лекуваните с плацебо пациенти.



третираните с плацебо пациенти.

Инжекциите с ВИСТАБЕЛ също така значително са намалили изразеността на глабеларните гънки при покой. От 537 включени пациенти, 39% (210/537) са имали умерени до силно изразени глабеларни гънки при покой (15% не са имали бръчки при покой). От тях, 74% (119/161) от третираните с ВИСТАБЕЛ пациенти са счетени като отговорили на лечението (никаква или лека изразеност) тридесет дни след инжектирането, в сравнение с 20% (10/49) от третираните с плацебо пациенти.

Има ограничени данни от фаза 3 клинични проучвания с ВИСТАБЕЛ при пациенти над 65 години. Само 6,0% (32/537) от участниците са били > 65 години и получените резултати за ефикасност са били по-ниски при тази група.

Бръчки тип „пачи крак“

Проучвани са 1362 пациенти с умерени до дълбоки бръчки тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка или самостоятелно (N=445, проучване 191622-098) или заедно с умерени до дълбоки глабеларни гънки, видими при максимално смръщване (N=917, проучване 191622-099).

Инжекциите ВИСТАБЕЛ са намалили значително изразеността на бръчките тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка в сравнение с плацебо във всички времеви точки ($p < 0,001$) за до 5 месеца. Това е измерено чрез частта пациенти, достигнали степен на бръчките тип „пачи крак“ от никакви до леки при максимална усмивка и в двете основни проучвания до ден 150 (край на проучването) за проучване 191622-098 и ден 120 (край на първия лечебен цикъл за проучване 191622-099). За двете оценки – на изследователя и на пациента – частта участници, достигнали никаква или лека изразеност на бръчките тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка, е била по-голяма при пациентите с умерени бръчки тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка в изходната точка, отколкото при пациентите с дълбоки бръчки тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка в изходната точка. Таблица 1 обобщава резултатите в ден 30 – времевата точка на първичната крайна точка за ефикасност.

В проучване 191622-104 (продължение на проучване 191622-099) 101 пациенти, по-рано рандомизирани на плацебо, са били включени да получат своето първо лечение при доза от 44 единици. Пациентите, лекувани с ВИСТАБЕЛ са имали статистически значима полза в първичната крайна точка за безопасност в сравнение с плацебо в ден 30 след тяхното първо активно лечение. Степента на повлияване е била подобна с групата на 44 единици в ден 30 след първото лечение в проучване 191622-099. Общо 123 пациенти са получили 4 цикъла ВИСТАБЕЛ 44 единици за комбинирано лечение на бръчки тип „пачи крак“ и глабеларни гънки.

Таблица 1. Ден 30: Оценка на изследователя и пациента на бръчки тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка – степени на повлияване (% пациенти, достигнали никаква или лека изразеност на бръчките тип „пачи крак“)



Клинично изпитване	Доза	ВИСТАБЕЛ	Плацебо	ВИСТАБЕЛ	Плацебо
		Оценка на изследователя		Оценка на пациента	
191622-098	24 единици (бръчки тип „пачи крак“)	66,7%* (148/222)	6,7% (15/223)	58,1%* (129/222)	5,4% (12/223)
191622-099	24 единици (бръчки тип „пачи крак“)	54,9%* (168/306)	3,3% (10/306)	45,8%* (140/306)	3,3% (10/306)
	44 единици (24 единици бръчки тип „пачи крак“; 20 единици глабеларни гънки)	59,0%* (180/305)	3,3% (10/306)	48,5%* (148/305)	3,3% (10/306)

*p <0,001 (ВИСТАБЕЛ спрямо плацебо)

При оценката на пациентите за изгледа на бръчките тип „пачи крак“ са наблюдавани подобрения спрямо изходната точка за ВИСТАБЕЛ (24 единици и 44 единици) в сравнение с плацебо в ден 30 и във всички времеви точки след всеки лечебен цикъл и в двете основни проучвания (p<0,001).

Лечението с ВИСТАБЕЛ 24 единици значително е намалило и изразеността на бръчките тип „пачи крак“ в покой. От лекуваните 528 пациенти 63% (330/528) са имали умерени до дълбоки бръчки тип „пачи крак“ в покой в изходната точка. От тях 58% (192/330) от лекуваните с ВИСТАБЕЛ пациенти са били приети за повлияни от лечението (никакви до леко изразени бръчки) тридесет дни след инжектирането, в сравнение с 11% (39/352) от лекуваните с плацебо пациенти.

Наблюдавани са и подобрения при самооценката на участниците за възраст и привлекателност при ВИСТАБЕЛ (24 единици и 44 единици) в сравнение с плацебо, при използването на въпросника за резултати за лицев контур (Facial Line Outcomes, FLO-11) в първичната времева точка ден 30 (p<0,001) и във всички следващи времеви точки в двете основни проучвания.

В основните проучвания 3,9% (53/1362) от пациентите са били по-възрастни от 65 години. Пациентите в тази възрастова група са имали отговор към лечението, оценен от изследователя на 36% (в ден 30) за ВИСТАБЕЛ (24 единици и 44 единици). При анализа на възрастовите групи от ≤50 години и >50 години и двете популации демонстрират статистически значими подобрения, в сравнение с плацебо. Лечебният отговор за ВИСТАБЕЛ 24 единици, оценен от изследователя, е бил по-нисък в групата на участниците >50 години, отколкото в групата на тези ≤50 години (съответно 42,0% и 71,2%).

Отговорът към цялостното лечение с ВИСТАБЕЛ за бръчки тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка е по-нисък (60%) от този, наблюдаван при лечението на глабеларни гънки, видими при максимално смръщване (80%).

916 пациенти (517 пациенти на 24 единици и 399 пациенти на 44 единици), лекувани с ВИСТАБЕЛ са имали проби, анализирани за образуване на антитела. Нито един пациент не е развил присъствие на неутрализиращи антитела.

Бръчки на челото

822 пациенти с умерени до дълбоки бръчки на челото и глабеларни гънки, наблюдавани при максимална контракция, самостоятелно (N=254, проучване 191622-142) или заедно с умерени до дълбоки бръчки тип „пачи крак“, видими при максимална усмивка (N=568, проучване 191622-143), са били включени и добавени в първичните популации за анализите на първични и вторични крайни точки за ефикасност. В клиничните проучвания бръчките на челото са били третираны заедно с глабеларните гънки.

За двете оценки – на изследователя и на пациента – частта пациенти, достигнали никакъв или



лека изразеност на бръчките на челото, видими при максимално повдигане на веждите, след инжекциите с ВИСТАБЕЛ, е била по-голяма от частта пациенти, лекувани с плацебо към ден 30, времевата точка на първичната крайна точка за ефикасност (Таблица 2). Частта пациенти, постигащи поне 1 степен подобрене в изразеността на бръчките на челото спрямо изходната точка при покой, както и частта, постигащи никаква или лека изразеност на горния лицев контур при максимална контракция, също са предоставени.

Таблица 2: Ден 30: Оценка на изследователя и пациента на бръчките на челото и горните лицеви контури при максимална контракция и при покой

Клинично изпитване	Крайна точка	ВИСТАБЕЛ	Плацебо	ВИСТАБЕЛ	Плацебо
		Оценка на изследователя		Оценка на пациента	
Проучване 191622-142 40 единици (20 единици за бръчки на челото + 20 единици за глабеларни гънки)	Бръчки на челото при максимална контракция ^a	94,8% (184/194) $p < 0,0005$	1,7% (1/60)	87,6% (170/194) $p < 0,0005$	0,0% (0/60)
	Бръчки на челото при покой ^b	86,2% (162/188) $p < 0,0001$	22,4% (13/58)	89,7% (174/194) $p < 0,0001$	10,2% (6/59)
Проучване 191622-143 40 единици (20 единици за бръчки на челото + 20 единици за глабеларни гънки)	Бръчки на челото при максимална контракция ^a	90,5% (201/222) $p < 0,0005$	2,7% (3/111)	81,5% (181/222) $p < 0,0005$	3,6% (4/111)
	Бръчки на челото при покой ^b	84,1% (185/220) $p < 0,0001$	15,9% (17/107)	83,6% (184/220) $p < 0,0001$	17,4% (19/109)
Проучване 191622-143 64 единици (20 единици за бръчки на челото + 20 единици за глабеларни гънки + 24 единици за бръчки тип „пачи крак“)	Бръчки на челото при максимална контракция ^a	93,6% (220/235) $p < 0,0005$	2,7% (3/111)	88,9% (209/235) $p < 0,0005$	3,6% (4/111)
	Горни лицеви бръчки при максимална контракция ^a	56,6% (133/235) $p < 0,0001$	0,9% (1/111)	не е налично	

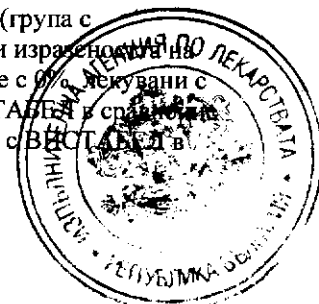
^a Част пациенти, постигащи никаква или лека изразеност на БЧ при максимално повдигане на веждите

^b Част пациенти с поне 1 степен подобрене в изразеността на БЧ спрямо изходната точка при покой

^a Част пациенти с отговор, дефинираща се като един и същ пациент, постигащ никаква или лека изразеност на бръчките на челото, глабеларните гънки и бръчките тип „пачи крак“ за всяка една лицева област при максимална контракция

Инжекциите ВИСТАБЕЛ са намалили значително изразеността на бръчките на челото, видими при максимално повдигане на веждите, в сравнение с плацебо за до 6 месеца ($p < 0,05$): Това е измерено чрез частта пациенти, постигащи степен на изразеност на бръчки на челото никаква или лека при максимално повдигане на веждите в двете основни проучвания; до ден 150 в проучване 191622-142 (21,6% с лечение с ВИСТАБЕЛ в сравнение с 0%, лекувани с плацебо) и ден 180 в проучване 191622-143 (6,8% с лечение с ВИСТАБЕЛ в сравнение с 0%, лекувани с плацебо).

Когато всички 3 области са лекувани едновременно в проучване 191622-143 (група с ВИСТАБЕЛ 64 единици), инжекциите с ВИСТАБЕЛ значително са намалили изразеността на глабеларните гънки за до 6 месеца (5,5% с лечение с ВИСТАБЕЛ в сравнение с 0%, лекувани с плацебо), странични кантални бръчки за до 6 месеца (3,4% с лечение с ВИСТАБЕЛ в сравнение с 0%, лекувани с плацебо) и бръчки на челото за до 6 месеца (9,4% с лечение с ВИСТАБЕЛ в сравнение с 0%, лекувани с плацебо).



Общо 116 и 150 пациенти са получили 3 цикъла за период от 1 година със съответно ВИСТАБЕЛ 40 единици (20 единици за бръчки на челото с 20 единици за глабеларни гънки) и 64 единици (20 единици за бръчки на челото, 20 единици за глабеларни гънки и 24 единици за бръчки тип „пачи крак“). Степента на отговор за подобряване на бръчките на челото е била подобна във всички цикли на лечение.

Чрез въпросника FLO-11 са наблюдавани подобрения в съобщаваните от пациентите възприятия за това колко притеснени са се чувствали заради своите бръчки на челото, усещане за по-напреднала възраст от действителната и привлекателност при значително ($p < 0,001$) по-голяма част от участниците на ВИСТАБЕЛ 40 единици (20 единици за бръчки на челото с 20 единици за глабеларни гънки) и 64 единици (20 единици за бръчки на челото, 20 единици за глабеларни гънки и 24 единици за бръчки тип „пачи крак“) в сравнение с плацебо в първичната времева точка на ден 30 в проучвания 191622-142 и 191622-143.

Чрез Въпросника за удовлетвореност от лицевия контур (Facial Lines Satisfaction Questionnaire – FLSQ), 78,1% (150/192) от пациентите в проучване 191622-142 и 62,7% (138/220) в проучване 191622-143 са съобщили за подобрение в свързаните с външния вид и емоционални въздействия (дефинирано чрез елементите, касаещи чувството за напредване на възрастта, отрицателно самочувствие, изморен вид, чувство на нещастие, ядосан вид) с лечението с ВИСТАБЕЛ 40 единици (20 единици за бръчки на челото с 20 единици за глабеларни гънки) в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо 19,0% (11/58) в проучване 191622-142 и 18,9% (21/111) в проучване 191622-143 в ден 30 ($p < 0,0001$ в двете проучвания).

В същия въпросник 90,2% (174/193) от пациентите в проучване 191622-142 и 79,2% (175/221, 40 единици) или 86,4% (203/235, 64 единици) в проучване 191622-143 са съобщили, че са „много удовлетворени“/„предимно удовлетворени“ от ВИСТАБЕЛ 40 единици или 64 единици в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (1,7% [1/58], 3,6% [4/110] съответно в проучване 191622-142 и проучване 191622-143) в първичната времева точка на ден 60, като е използван FLSQ ($p < 0,0001$ в двете проучвания).

В основните проучвания 3,7% (22/587) от пациентите са били на възраст повече от 65 години. Пациентите в тази възрастова група са имали отговор на лечението, оценен от изследователя, 86,7% (13/15) (в ден 30) за ВИСТАБЕЛ в сравнение с 28,6% (2/7) за плацебо. Честотата на пациенти с отговор в тази лекувана с ВИСТАБЕЛ група е била подобна на тази в общата популация, но статистическа значимост не е достигната и е трудно да се направят сравнения с плацебо поради малкия брой пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

а) Общи характеристики на активното вещество:

Проучвания на разпределението при плъхове показват бавна мускулна дифузия на ¹²⁵I-ботулиновия невротоксин А комплекс в мускул гастрокнемиус (*gastrocnemius*) след инжектиране, последвана от бърз системен метаболизъм и уринарна екскреция. Количеството радиоактивен материал в мускула намалява с полуживот от приблизително 10 часа. На мястото на инжектиране, радиоактивността е била свързана с големи протеинови молекули, докато в плазмата е била свързана с малки молекули, което говори за бърз системен метаболизъм на субстрата. 24 часа след дозирането, 60% от радиоактивността е била отделена с урината. Токсинът най-вероятно се метаболизира от протеази и молекулните компоненти се рециклират посредством нормалните метаболитни пътища.

Класически проучвания на абсорбцията, разпределението, биотрансформацията и елиминирането (absorption, distribution, metabolism, and excretion - ADME) на активното вещество не са провеждани, поради естеството на този продукт.

б) Характеристики при пациентите:

Смята се, че при терапевтични дози настъпва слабо системно разпределение на ВИСТАБЕЛ.



Клинични проучвания, използващи електромиографски техники върху единично влакно, показват повишена електрофизиологична невромускулна активност в мускули, отдалечени от мястото на инжектиране, без съпътстващи клинични признаци или прояви.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания върху плодовитостта на мишки, плъхове и зайци, ембриотоксичност е наблюдавана при високи дози (забавена осификация и намалено фетално телесно тегло). Не са наблюдавани тератогенни ефекти при тези животински видове. Нежелани реакции върху мъжкия фертилитет и женския естрогенен цикъл и фертилитет при плъхове са наблюдавани само при високи дози.

Проучванията за остра токсичност, токсичност при многократно приложение, локална поносимост, мутагенност, антигенност и кръвна съвместимост не показват необичайни нежелани локални или системни ефекти при съответните клинични дозови нива.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Човешки албумин
Натриев хлорид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Препоръчва се незабавно използване на разтвора след приготвяне, независимо от това, че е демонстрирана физико-химична стабилност за 24 часа при температура между +2°C и 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах във флакон (стъкло тип I) снабден със запушалка (хлоробутилова гума) и обкатка (алуминий);

Флакон от 50 Алерган единици на ботулинов токсин тип А - опаковка от един или опаковка от два;

Флакон от 100 Алерган единици на ботулинов токсин тип А - опаковка от един или опаковка от два.

НЕ ВСИЧКИ ВИДОВЕ ОПАКОВКИ МОГАТ ДА БЪДАТ ПУСНАТИ В ПРОДАЖБА.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтварянето трябва да се извършва съгласно правилата на добрата практика, специално спазвайки асептика. ВИСТАБЕЛ трябва да се приготви с 0,9% стерилен, нормален, физиологичен разтвор за инжекции на натриев хлорид, без консервант. Както е показано в таблицата за разреждане по-долу, необходимото количество стерилен, нормален, физиологичен



разтвор, без консервант (0,9% натриев хлорид, разтвор за инжекции) трябва да се изтегли в спринцовка, за да се получи готов разтвор с концентрация от 4 единици/0,1 ml;

Размер на флакона	Количество добавен разтворител (стерилен, нормален, физиологичен разтвор без консервант (0,9% натриев хлорид, разтвор за инжекции))	Получена доза (Единици в 0,1 ml)
50 единици	1,25 ml	4,0 единици
100 единици	2,5 ml	4,0 единици

Централната част на гумената запушалка трябва да се почисти със спирт.

За да се избегне денатурацията на ВИСТАБЕЛ, разтворът се приготвя като разтворителят се инжектира бавно във флакона и чрез леко въртене на флакона, за да се избегне образуването на мехурчета. Флаконът трябва да се изхвърли, ако вакуумът не засмуква разтворителя във флакона. След приготвяне, разтворът трябва да се огледа преди употреба. Трябва да се употребява само бистър, безцветен до светложълт разтвор, без наличие на частици.

Задължително е ВИСТАБЕЛ да се използва за лечението само на един пациент по време само на един сеанс.

Инструкции за безопасно изхвърляне на използваните флакони, спринцовки и материали:

Веднага след употреба и преди изхвърляне, неизползваният готов разтвор на ВИСТАБЕЛ във флакона и/или спринцовката трябва да бъде инактивиран с 2 ml разреден разтвор на натриев хипохлорит 0,5% или 1% и трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Използваните флакони, спринцовки и материали не трябва да се изпразват и трябва да се събират в подходящи контейнери и изхвърлят като биологично опасни медицински отпадъци в съответствие с местните изисквания.

Инструкции в случай на злополука при работа с ботулинов токсин

В случай на злополука при работа с продукта, независимо дали в сухо вакуумирано или разтворено състояние, трябва незабавно да се предприемат съответните мерки, описани по-долу.

- Токсинът е много чувствителен към топлина и някои химични вещества.
- Всяко разливане трябва да се почисти: или с абсорбентен материал, напоен с разтвор на натриев хипохлорит (разтвор на Javel) в случай на сухо вакуумиран продукт или със сух абсорбентен материал в случай на разтворен продукт.
- Замърсените повърхности трябва да се почистят с абсорбентен материал, напоен с разтвор на натриев хипохлорит (разтвор на Javel) и след това подсушени.
- Ако се счупи флакон, внимателно да се съберат стъклениите парчета и избърше продукта, както е описано по-горе, като се избягва порязване на кожата.
- Ако се разпръска, да се измие с разтвор на натриев хипохлорит и след това да се изплакне обилно с вода.
- Ако се пръсне в очите, очите да се изплакнат обилно с вода или с разтвор за промиване на очи.



- Ако работещото лице се самонарани (пореже се, убоде се), да се процедира, както е описано по-горе и да се предприемат съответните медицински мерки, в зависимост от инжектираната доза.

Тази инструкция за употреба, работа и изхвърляне трябва да се спазва стриктно.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Limited
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20070117

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 ноември 2007 г.
Дата на последно подновяване: 03 юли 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

