

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

VISTABEL 4 Allerganove enote/0,1 ml prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

botulinski toksin tipa A od *Clostridium botulinum*, 4 Allerganove enote na 0,1 ml raztopine

Allerganove enote niso zamenljive z ostalimi pripravki botulinskega toksina.

viala s 50 enotami

viala s 100 enotami

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

bel prašek

Zdravilo VISTABEL je videti kot težko opazna tanka bela usedlina na dnu viala.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo VISTABEL je indicirano za začasno izboljšanje videza:

- zmernih do hudih navpičnih gub med obrvmi, ki so vidne pri najmočnejšem mrščenju čela (glabelarne gube), in/ali
- zmernih do hudih gub ob zunanjih očesnih kotičkih (smejnih gub), ki so vidne pri največjem nasmehu, in/ali
- zmernih do hudih čelnih gub, ki so vidne pri največjem dvigu obrvi,

kadar ima izraženost obraznih gub pomemben psihološki vpliv na odrasle bolnike.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Glejte spodaj opisana priporočila za posamezne indikacije.

Enote botulinskega toksina posameznih zdravil niso zamenljive. Priporočeni odmerki v Allerganovih enotah se razlikujejo od drugih zdravil z botulinskim toksinom.

Starejša populacija

Na voljo so omejeni klinični podatki tretje faze za zdravilo VISTABEL pri bolnikih, starejših od 65 let (glejte poglavje 5.1). Pri uporabi zdravila pri starejših, prilagoditev odmerka ni potreba.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila VISTABEL pri zdravljenju glabelarnih gub, vidnih pri najmočnejšem mrščenju, smejalnih gub, vidnih pri največjem nasmehu, ali čelnih gub, vidnih pri največjem dvigu obrvi, pri posameznikih, mlajših od 18 let, še niso dokazali. Uporabe zdravila VISTABEL torej ne priporočamo pri posameznikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo VISTABEL smejo injicirati le zdravniki z ustrežno izobrazbo in izkušnjami iz te terapije, ki imajo na voljo potrebno opremo.

Po rekonstituciji se mora zdravilo VISTABEL uporabiti le za enkratno terapijo injiciranja (injiciranj) na bolnika. Preostanek zdravila je potrebno zavreči v skladu z navodili v poglavju 6.6. Previdno ravnanje je potrebno tako pri pripravi in uporabi, kot tudi pri inaktivaciji in odstranitvi preostanka neuporabljene raztopine (glejte poglavji 4.4. in 6.6.).

Priporočeni volumen injekcije na mišično mesto je 0,1 ml. Glejte tudi tabelo redčenja v poglavju 6.6.

Navodila za pripravo, ravnanje in odlaganje vial, glejte poglavje 6.6.

Potrebna je posebna skrbnost, da zdravila VISTABEL ne injicirate v krvno žilo, pri injiciranju v navpične gube med obrvmi, vidne pri najmočnejšem mrščenju (t.i. glabelarne gube), gube ob zunanem očesnem kotičku, vidne pri največjem nasmehu (t.i. smejalne gube), ali čelne gube, vidne pri največjem dvigu obrvi, glejte poglavje 4.4.

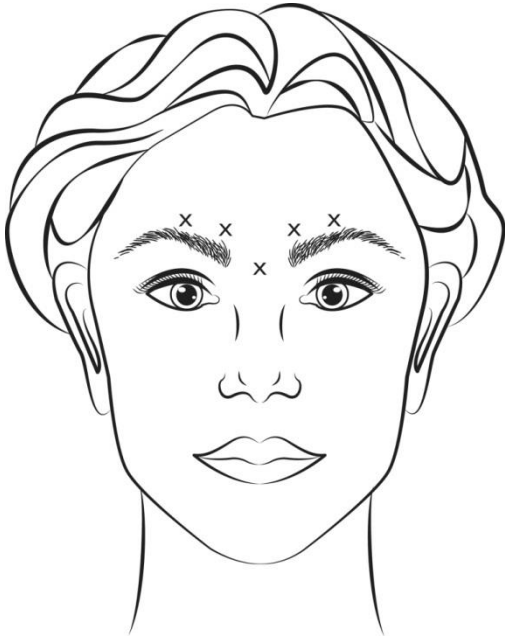
Razmiki med posameznimi zdravljenji ne smejo biti krajši od treh mesecev.

Navodilo za uporabo pri zdravljenju glabelarnih gub, vidnih pri najmočnejšem mrščenju:

Rekonstituirano zdravilo VISTABEL (50 enot/1,25 ml ali 100 enot/2,5 ml) injicirajte z uporabo sterilne igle velikosti 30. Injicirajte po 0,1 ml (4 enote) v vsako od 5 injekcijskih mest (glejte sliko 1): 2 injekciji v vsak *m. corrugator* in 1 injekcijo v *m. procerus* za skupni odmerek 20 enot.

Pred injiciranjem položite palec ali kazalec trdno pod rob orbite, da preprečite ekstravazacijo pod rob orbite. Med injiciranjem naj bo igla usmerjena navzgor in medialno. Da zmanjšate tveganje za pojav ptoze veke, ne sme biti presežen največji odmerek 4 enote v vsako mesto injiciranja, preseči se ne sme tudi števila mest injiciranja. Dodatno, ne smete injicirati blizu *m. levator palpebrae superioris*, še posebej pri bolnikih z izrazitejšimi depresorji obrvi (*depressor supercilii*). Injekcije v *m. corrugator* morajo biti opravljene v osrednji del te mišice, na razdalji najmanj 1 cm nad obrvnim lokom.

Slika 1:



Ublažitev izraženosti glabelarnih gub, vidnih pri najmočnejšem mrščenju, običajno nastopi v enem tednu po terapiji. Učinek traja do 4 mesece po injiciranju.

Navodilo za uporabo pri zdravljenju smejalnih gub, vidnih pri največjem nasmehu:

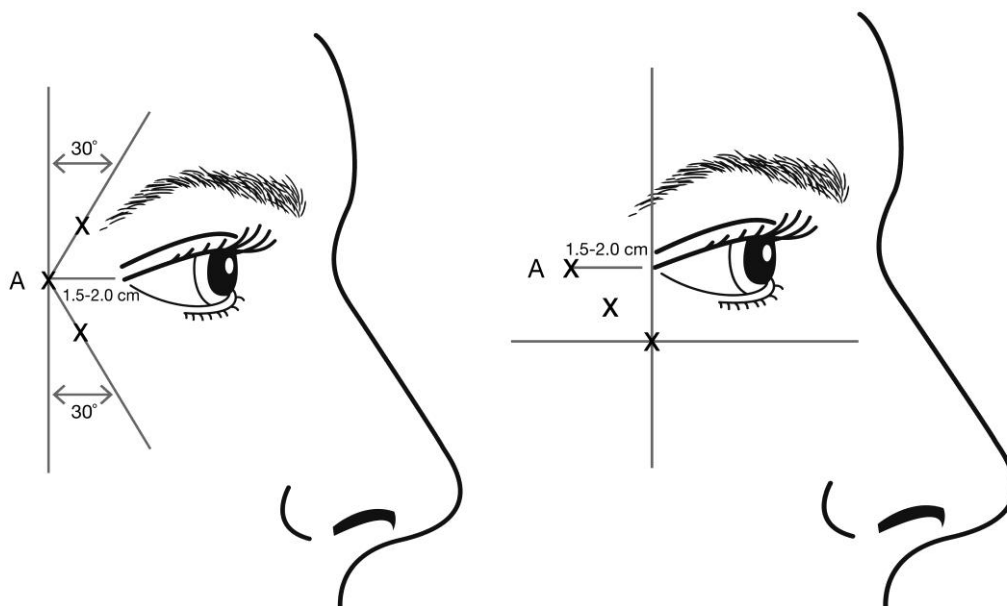
Rekonstituirano zdravilo VISTABEL (50 enot/1,25 ml ali 100 enot/2,5 ml) se injicira z uporabo sterilne igle debeline 30. V vsako od 3 mest injiciranja na vsaki strani (skupaj 6 mest injiciranja) v lateralnem delu krožne očesne mišice se injicira 0,1 ml (4 enote), tako da je celotni odmerek 24 enot s celotno prostornino 0,6 ml (12 enot na vsaki strani).

Da zmanjšate tveganje za pojav ptoze veke, ne sme biti presežen največji odmerek 4 enot v vsako mesto injiciranja, preseči se ne sme tudi števila mest injiciranja. Dodatno, mora biti injiciranje opravljeno temporalno na rob očesne votline, z varno razdaljo od mišice, odgovorne za odpiranje veke.

Pri injiciranju mora biti poševni del konice igle usmerjen navzgor in stran od očesa. Prvo injekcijo (A) je treba injicirati približno 1,5 do 2,0 cm temporalno od zunanega očesnega kotička ter temporalno na rob očesne votline. Če so gube na območju smejalnih gub nad zunanjim očesnim kotičkom in pod njim, injicirajte, kakor je prikazano na sliki 2. Če so gube na območju smejalnih gub predvsem pod zunanjim očesnim kotičkom, injicirajte, kakor je prikazano na sliki 3.

Slika 2:

Slika 3:



Pri sočasnem zdravljenju glabelarnih gub, vidnih pri najmočnejšem mrščenju, je odmerek 24 enot za smejalne gube, vidne pri največjem nasmehu, in 20 enot za glabelarne gube (glejte Navodilo za uporabo pri zdravljenju glabelarnih gub in sliko 1), tako da je celotni odmerek 44 enot s celotno prostornino 1,1 ml.

Ublažitev izraženosti smejalnih gub, vidnih pri največjem nasmehu, po oceni raziskovalca, je nastopila v enem tednu po zdravljenju. Srednja vrednost trajanja učinka je bila 4 mesece po injiciranju.

Navodilo za uporabo pri zdravljenju čelnih gub, vidnih pri največjem dvigu očesnih obrvi:

Rekonstituirano zdravilo VISTABEL (50 enot/1,25 ml ali 100 enot/2,5 ml) se injicira z uporabo sterilne igle debeline 30 G. V vsako od 5 mest injiciranja v čelno mišico se injicira 0,1 ml (4 enote), tako da je celotni odmerek 20 enot s celotno prostornino 0,5 ml (glejte sliko 4).

Celotni odmerek za zdravljenje čelnih gub (20 enot) skupaj z glabelarnimi gubami (20 enot) je 40 enot/1,0 ml.

Za identifikacijo lokacije primernih mest injiciranja v čelno mišico je treba oceniti celotno razmerje med velikostjo čela osebe in porazdelitvijo aktivnosti čelne mišice.

Lokacijo naslednjih vodoravnih vrst za zdravljenje je treba določiti z rahlim tipanjem čela v mirovanju in pri največjem dvigu obrvi:

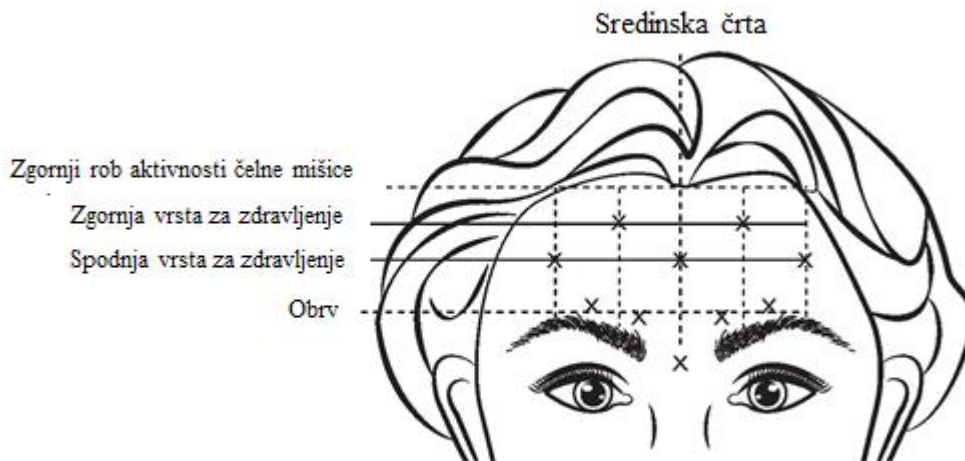
- zgornji rob aktivnosti čelne mišice: približno 1 cm nad najbolj vrhno čelno gubo,
- spodnja vrsta za zdravljenje: sredina med zgornjim robom aktivnosti čelne mišice in obrvjo, vsaj 2 cm nad obrvjo,
- zgornja vrsta za zdravljenje: sredina med zgornjim robom aktivnosti čelne mišice in spodnjo vrsto za zdravljenje.

5 injekcij je treba injicirati na stičišču vodoravnih linij zdravljenja in naslednjih navpično potekajočih točk:

- V spodnji vrsti za zdravljenje na sredinski črti obraza in 0,5–1,5 cm medialno od otipane črte temporalne fuzije (greben temporalne kosti); postopek ponovite na drugi strani.

- V zgornji vrsti za zdravljenje, na sredini med lateralnim in medialnim mestom v spodnji vrsti za zdravljenje; postopek ponovite na drugi strani.

Slika 4:



Ublažitev izraženosti čelnih gub, vidnih pri največjem dvigu obrvi, nastopi v enem tednu po terapiji. Učinek traja približno do 4 mesece po injiciranju.

Pri sočasnem zdravljenju glabelarnih in smejalnih gub je celotni odmerek 64 enot, sestavljen iz 20 enot za čelne gube, 20 enot za glabelarne gube (glejte Navodilo za uporabo pri zdravljenju glabelarnih gub in sliko 1) in 24 enot za smejalne gube (glejte Navodilo za uporabo pri zdravljenju smejalnih gub in sliki 2 ter 3).

Splošne informacije

V primeru neuspešnosti terapije po prvem obisku, t.j. če po enem mesecu po injiciranju ni bistvenega izboljšanja glede na začetno stanje, lahko uporabite naslednje pristope:

- Analiza vzrokov za neuspeh, npr. nepravilna izbira mišice, v katero je bilo zdravilo injicirano, nepravilna tehnika injiciranja, nastajanje protiteles, ki nevtralizirajo toksin, nezadosten odmerek;
- Ponovna ocena smiselnosti terapije z botulinskim toksinom tipa A.

Če se po prvem zdravljenju ne pojavijo nikakršni neželeni učinki, se lahko drugo zdravljenje uvede po najmanj trimesečnem premoru.

V primeru nezadostnega odmerka pri zdravljenju glabelarnih gub, vidnih pri najmočnejšem mrščenju, začnite drugo terapijo s prilagoditvijo skupnega odmerka do 40 ali 50 enot, z upoštevanjem analize neuspešnosti prejšnje terapije.

Varnost in učinkovitost ponavljajočih injiciranj zdravila VISTABEL nad 12 mesecev ni bila ovrednotena.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo VISTABEL je kontraindicirano

- pri posameznikih z znano preobčutljivostjo na botulinski toksin tipa A ali za katero od pomožnih snovi formulacije;
- v primeru miastenije gravis ali Eaton-Lambertovega sindroma;
- v primeru infekcije na predvidenih mestih injiciranja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri pripravi in dajanju zdravila, pa tudi pri inaktivaciji in odstranjevanju preostale neuporabljene raztopine so potrebni posebni previdnostni ukrepi (glejte poglavji 4.2. in 6.6).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravnik mora pred dajanjem zdravila VISTABEL poznati ustrezno anatomijo in morebitne spremembe anatomskih struktur zaradi predhodnih kirurških posegov. Izogniti se je potrebno injiciranju v občutljive anatomske strukture.

Zdravnik ne sme preseči priporočenih odmerkov in pogostnosti dajanja zdravila VISTABEL.

V zelo redkih primerih lahko po injiciranju botulinskega toksina nastopi anafilaktična reakcija, zato morajo biti na voljo adrenalin ali morebitni drugi ukrepi proti anafilaktičnim reakcijam.

Pri bolnikih z neprepoznano nevrološko motnjo je lahko tveganje za pojav klinično pomembnih sistemskih učinkov večje, vključno z resno disfagijo in dihalno stisko pri običajnih odmerkih botulinskega toksina tipa A. V posameznih primerih je disfagija trajala nekaj mesecev in je zahtevala vstavev gastične sonde za hranjenje (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je potrebna tudi, ko se zdravilo VISTABEL uporablja za zdravljenje bolnikov z amiotrofično lateralno sklerozo ali perifernimi živčno-mišičnimi boleznimi.

Redko so poročali o neželenih učinkih, ki so morda povezani s širjenjem botulinskega toksina daleč od mesta injiciranja (glejte poglavje 4.8). Bolniki, zdravljeni s terapevtskimi odmerki lahko občutijo povečano mišično šibkost. Težave s požiranjem in dihanjem so resne in se lahko končajo s smrtjo. Injiciranje zdravila VISTABEL se ne priporoča bolnikom, ki so že imeli disfagijo in aspiracijo.

Bolnikom in njihovim negovalcem svetujte, naj v primeru, če se pojavijo motnje požiranja, govora ali dihanja, takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Prepogosta ali prekomerna uporaba zdravila lahko poveča tveganje za tvorbo protiteles. Tvorba protiteles lahko vodi do neuspeha terapije z botulinskim toksinom tipa A tudi pri drugih indikacijah.

Kot je pričakovati pri vsakem postopku injiciranja, s postopkom povezujejo bolečine na mestu aplikacije, vnetje, parestezijo, hipestezijo, občutljivost, otekanje/edem, eritem, lokalno infekcijo, krvavitve in/ali pojav modric. Kot posledica bolečine ob vbodu in/ali tesnobe so se pojavile vazovagalne reakcije, vključno s prehodno simptomatsko hipotenzijo in sinkopo.

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila VISTABEL v primeru vnetja na predvidenem mestu (mestih) injiciranja ali če je izbrana mišica prešibka ali atrofična.

Skrbnost je potrebna, da se prepreči injiciranje zdravila VISTABEL v krvno žilo pri injiciranju v glabelarne gube, vidne pri najmočnejšem mrščenju, smejalne gube, vidne pri največjem nasmehu, ali čelne gube, vidne pri največjem dvigu obrvi, glejte poglavje 4.2.

Po zdravljenju lahko nastopi ptoza očesne veke. V poglavju 4.2, v navodilu za uporabo, preberite, kako se lahko to tveganje zmanjša.

Uporaba zdravila VISTABEL ni priporočljiva pri posameznikih, mlajših od 18 let. Na voljo so omejeni klinični podatki tretje faze za zdravilo VISTABEL pri bolnikih, starejših od 65 let.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Interakcije z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Teoretično lahko učinek botulinskega toksina povečajo aminoglikozidni antibiotiki ali spektinomycin ali druga zdravila, ki ovirajo živčno-mišični prenos (npr. nevrromuskularni blokatorji).

Učinek uporabe različnih serotipov botulinskega nevrotoksina sočasno ali v razmiku nekaj mesecev ni znan. Dajanje drugega botulinskega toksina preden učinek prvega botulinskega toksina popolnoma ne izzveni lahko povzroči izrazito nevrromuskularno šibkost.

Specifični testi za ugotavljanje možnosti kliničnih interakcij z drugimi zdravili niso bili opravljeni. Pri tej indikaciji niso poročali o nobenih drugih klinično pomembnih interakcijah.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi botulinskega toksina tipa A pri nosečnicah ni poznanih ustreznih podatkov. Študije pri živalih so pokazale reprodukcijsko toksičnost (glejte poglavje 5.3). Pri ljudeh ni podatkov o možnem tveganju. Pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo nobene metode kontracepcije, se uporaba zdravila VISTABEL odsvetuje.

Dojenje

Podatkov o tem, ali se zdravilo VISTABEL izloča v mleko pri človeku, ni. Zato uporaba zdravila VISTABEL v času dojenja ni priporočljiva.

Plodnost

Ustreznih znanih podatkov o vplivu botulinskega toksina tipa A na plodnost žensk v rodni dobi ni. Študije opravljene na podganjih samcih in samicah so pokazale zmanjšanje stopnje plodnosti (glejte poglavje 5.3.).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

O vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ni bila izvedena nobena študija. Vendar VISTABEL lahko povzroči astenijo, mišično šibkost, omotico in motnje vida, kar lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

a) Splošno

Neželeni učinki, ki so jih raziskovalci v kontroliranih kliničnih preskušanjih zdravljenja glabelarnih gub, vidnih pri najmočnejšem mrščenju, povezali z zdravilom VISTABEL, so se pojavili pri 23,5 % (placebo: 19,2 %) bolnikov. V prvem ciklu zdravljenja v ključnih nadzorovanih kliničnih preskušanjih zdravljenja smejalnih gub, vidnih pri največjem nasmehu, so o takih dogodkih poročali pri 7,6 % (24 enot za zdravljenje samih smejalnih gub) in 6,2 % (44 enot: 24 enot za zdravljenje smejalnih gub sočasno z 20 enotami za zdravljenje glabelarnih gub) bolnikov v primerjavi s 4,5 % v skupini s placebom.

V prvem ciklu zdravljenja med kliničnimi preskušnji zdravljenja čelnih gub, vidnih pri največjem dvigu obrvi, so o neželenih učinkih, ki so jih raziskovalci obravnavali kot povezane z zdravilom VISTABEL, poročali pri 20,6 % bolnikov, ki so jih zdravili s 40 enotami (20 enot za zdravljenje čelne mišice sočasno z 20 enotami za zdravljenje glabelarnega kompleksa), in 14,3 % bolnikov, ki so jih zdravili s 64 enotami (20 enot za zdravljenje čelne mišice sočasno z 20 enotami za zdravljenje glabelarnega kompleksa ter 24 enotami za območje gub ob zunanjih očesnih koticah), v primerjavi z 8,9 % bolnikov v skupini s placebom.

Ti neželeni učinki so lahko povezani z zdravljenjem, načinom injiciranja ali obema. Na splošno se neželeni učinki pojavijo v prvih nekaj dneh po injiciranju in so prehodni. Opisani neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni.

Lokalna mišična šibkost je pričakovano farmakološko delovanje botulinskega toksina. Poročali pa so tudi o šibkosti sosednjih mišic in/ali mišic oddaljenih od mesta injiciranja.

Blefaroptoza, ki je lahko povezana s tehniko, je v skladu s farmakološkim delovanjem zdravila VISTABEL. Kot lahko pričakujemo pri vsakem injiciranju, se lahko tudi pri injiciranju tega zdravila pojavijo: bolečina, pekoč občutek ali zbadanje, edem in/ali modrica. Po injiciranju botulinskega toksina so se pojavili tudi znaki podobni gripi in zvišana telesna temperatura.

b) Neželeni učinki - pogostnost

Neželeni učinki so razvrščeni glede na organske sisteme, pogostnost je definirana sledeče: zelo pogosto ($\geq 1/10$); pogosto ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasno ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redko ($< 1/10.000$).

Glabeledarne gube

V dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah so po injiciranju 20 enot zdravila VISTABEL, za zdravljenje samo glabeledarnih gub, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

<u>Organski sistem</u>	<u>Neželeni učinek</u>	<u>Pogostnost</u>
Infekcije in parazitske bolezni	infekcija	občasno
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasno
Bolezni živčevja	glavobol, parestezija	pogosto
	omotica	občasno
Očesne bolezni	ptoza očesne veke	pogosto
	vnetje veke, bolečine v očesu, motnje vida (vključuje zamegljen vid)	občasno
Bolezni prebavil	slabost	pogosto
	suha usta	občasno
Bolezni kože in podkožja	eritem, zategovanje kože	pogosto
	edem (obraza, vek, periorbitalni), fotosenzitivnostna reakcija, pruritis, suha koža	občasno
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	lokalizirana mišična šibkost	pogosto
	trzanje mišic, Mefistov znak (lateralno pridvignjene obrvi)	občasno
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	obrazne bolečine, edem na mestu injiciranja, ekhimoza, bolečine na mestu injiciranja, razdraženost na mestu	pogosto

	injiciranja	
	sindrom gripe, astenija, zvišana telesna temperatura	občasno

Smejalne gube z glabelarnimi gubami ali brez njih

V dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah so po injiciranju zdravila VISTABEL, za zdravljenje smejalnih gub z glabelarnimi gubami ali brez njih, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Očesne bolezni	edem očesne veke	občasno
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	hematom na mestu injiciranja*	pogosto
	krvavitev na mestu injiciranja*	občasno
	bolečina na mestu injiciranja*	občasno
	parestezija na mestu injiciranja*	občasno

*neželeni učinki, povezani s postopkom

Čelne gube in glabelarne gube s smejalnimi gubami ali brez njih

V dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah so po injiciranju zdravila VISTABEL, za sočasno zdravljenje čelnih in glabelarnih gub s smejalnimi gubami ali brez njih, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol	pogosto
Očesne bolezni	ptoza očesne veke ¹	pogosto
Bolezni kože in podkožja	zategovanje kože	pogosto
	ptoza obrvi ²	pogosto
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mefistov znak (lateralno pridvignjene obrvi)	pogosto
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	modrica na mestu injiciranja*	pogosto
	hematom na mestu injiciranja*	pogosto
	bolečina na mestu injiciranja*	občasno

¹Mediani čas za pojav ptoze veke je bil 9 dni po terapiji.

²Mediani čas za pojav ptoze obrvi je bil 5 dni po terapiji.

*neželeni učinki, povezani s postopkom

Pri ponavljajočem se odmerjanju ni bilo opaziti nobenih razlik v celotnem varnostnem profilu.

c) Post – marketinški podatki (pogostnost ni poznana)

Odkar je zdravilo na voljo za zdravljenje glabelarnih gub, smejalnih gub in drugih kliničnih indikacij, so poročali o naslednjih neželenih učinkih ali medicinsko relevantnih neželenih dogodkih.

Organski sistem	Neželeni učinek ali dogodek
Bolezni imunskega sistema	anafilaksa, angioedem, serumska bolezen in urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija
Bolezni živčevja	brahialna plexopatija, hripavost, dizartrijska, omrtvelost obraznega mišičja, hipestezija, šibkost mišic, miastenija gravis, periferna nevropatija, parestezija, radikulopatija, sinkopa in pareza obraznih mišic
Očesne bolezni	glavkom zaprtja kota (za zdravljenje

	blefarospazma), ptoza očesne veke, lagofthalmos, škiljenje, zamegljeni vid, motnje vida, suho oko, edem očesne veke
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	naglušnost, tinitus in vrtoglavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	aspiracijska pljučnica, dispneja, bronhospazem, respiratorna depresija in odpoved dihanja
Bolezni prebavil	abdominalne bolečine, diareja, suha usta, disfagija, slabost in bruhanje
Bolezni kože in podkožja	alopecija, ptoza obrvi, psoriazi podobni izpuščaji, multiformni eritem, hiperhidroza, madaroza, pruritus, izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična atrofija, mialgija, lokalizirano trzanje mišic/nenamernne mišične kontrakcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	denervacijska atrofija, splošno slabo počutje in pireksija

Redko so poročali o neželenih učinkih, ki so morda povezani s širjenjem botulinskega toksina daleč od mesta injiciranja (npr. mišična šibkost, disfalgija, konstipacija ali aspiracijska pljučnica, ki je lahko smrtna) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0) 8 2000 500
 Faks: +386 (0) 8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Prevelik odmerek zdravila VISTABEL je relativen pojem in je odvisen od odmerka, mesta injiciranja ter lastnosti pod površjem ležečega tkiva. Primerov sistemske toksičnosti kot posledica nenamernega injiciranja botulinskega toksina tipa A niso opazili. Preveliki odmerki lahko povzročijo lokalno ali periferno, generalizirano in globoko nevromuskulatorno paralizo. Primeri zaužitja botulinskega toksina tipa A niso znani.

Znaki prevelikega odmerjanja niso opazni takoj po injiciranju. Če pride do nenamernega injiciranja ali zaužitja zdravila, mora biti bolnik pod zdravniškim nadzorom več dni, da se ugotovijo morebitni znaki in simptomi splošne šibkosti ali mišične paralize. Bolnike s simptomi zastrupitve z botulinskim toksinom tipa A (splošna šibkost, ptoza, diplopija, motnje požiranja in govora ali pareza dihalnih mišic) je treba sprejeti v bolnišnico.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Mišični relaksanti s perifernim delovanjem

Oznaka ATC: M03A X01.

Botulinski toksin tipa A (nevrotoksin *Clostridium botulinum*) blokira periferno sproščanje acetilholina iz holinergičnih presinaptičnih živčnih končičev s cepljenjem SNAP-25, proteina, ki je nujen za uspešno kopičenje in sproščanje acetilholina iz mešičkov živčnih končičev. To vodi do mišične denervacije in paralize.

Po injiciranju pride najprej do hitre, visokoafinitetne vezave toksina na specifične receptorje na celični površini. Temu sledi prehod toksina prek celične membrane z receptorsko posredovano endocitozo, potem pa se toksin sprosti v citosol. Proces spremlja progresivna zavora sproščanja acetilholina; klinični znaki so vidni v 2 do 3 dneh, največji učinek pa opazimo po 5 do 6 tednih po injiciranju.

Prvotno stanje po intramuskularnem injiciranju nastopi običajno v 12 tednih po injiciranju, ko vzbrstijo živčni končiči in se ponovno povežejo z motoričnimi ploščicami.

Klinični podatki:

Glabeledarne gube

V klinične študije je bilo vključenih 537 bolnikov z zmernimi do močnimi glabeledarnimi gubami, vidnimi pri najmočnejšem mrščenju.

Zdravilo VISTABEL je bistveno zmanjšalo izraženost glabeledarnih gub, vidnih pri najmočnejšem mrščenju, za čas do 4 mesecev, kar so merili z raziskovalčevo oceno izraženosti glabeledarnih gub pri najmočnejšem mrščenju in s preiskovančevo splošno oceno spremembe videza svojih glabeledarnih gub, vidnih pri najmočnejšem mrščenju. V nobenega od kliničnih končnih rezultatov ni bila vključena objektivna ocena psihološkega vpliva. Trideset dni po injiciranju so raziskovalci šteli 80 % (325 od 405) z zdravilom VISTABEL zdravljenih bolnikov za odzivne na zdravilo (nič gub ali blaga izraženost gub pri najmočnejšem mrščenju), v primerjavi s 3 % (4 od 132) s placebom zdravljenih bolnikov. Ob istem času je 89 % (362 od 405) z zdravilom VISTABEL zdravljenih bolnikov menilo, da je pri njih vidno zmerno ali večje izboljšanje, v primerjavi s 7 % (9 od 132) s placebom zdravljenih bolnikov.

Injekcije zdravila VISTABEL so tudi bistveno zmanjšale izraženost glabeledarnih gub v mirovanju. Od 537 vključenih bolnikov jih je imelo 39 % (210 od 537) zmerne do močno izražene glabeledarne gube v mirovanju (15 % jih ni imelo nobenih gub v mirovanju). Od tega so 74 % (119 od 161) bolnikov, zdravljenih z zdravilom VISTABEL, šteli za odzivne na zdravilo (nič gub ali blaga izraženost gub) trideset dni po injiciranju, v primerjavi z 20 % (10 od 49) s placebom zdravljenih bolnikov.

Na voljo so omejeni klinični podatki tretje faze za zdravilo VISTABEL pri bolnikih, starejših od 65 let. Le 6,0 % (32 od 537) preiskovancev je bilo starejših od 65 let in pri tej skupini so bili rezultati glede učinkovitosti slabši.

Smejalne gube

Sodelovalo je 1362 bolnikov z zmernimi do hudimi smejalnimi gubami, vidnimi pri največjem nasmehu, bodisi samimi (N = 445, študija 191622-098) bodisi v kombinaciji z zmernimi do hudimi glabeledarnimi gubami, vidnimi pri najmočnejšem mrščenju (N = 917, študija 191622-099).

Zdravilo VISTABEL je bistveno zmanjšalo resnost smejalnih gub, vidnih pri največjem nasmehu, v primerjavi s placebom na vseh časovnih točkah ($p < 0,001$) v obdobju do 5 mesecev. To so izmerili z deležem bolnikov, pri katerih so v obeh ključnih študijah ocenili smejalne gube ob največjem nasmehu kot odsotne ali blage – v študiji 191622-098 do 150. dneva (konec študije) in v študiji 191622-099 do 120. dneva (konec prvega cikla zdravljenja). Tako po ocenah raziskovalca, kot samih preiskovancev, je bil delež bolnikov z oceno odsotnih ali blagih smejalnih gub, vidnih pri največjem nasmehu, večji med tistimi, ki so jim ob izhodišču ocenili smejalne gube, pri največjem nasmehu, kot zmerne, v

primerjavi s tistimi, ki so dobili oceno hudih smejalnih gub, pri največjem nasmehu. V preglednici 1 so rezultati s 30. dne, časovne točke primarnega cilja študije.

V študijo 191622-104 (nadaljevanje študije 191622-099) je bilo vključenih 101 bolnikov, za prvo zdravljenje z odmerkom 44 enot, ki so bili pred tem naključno v skupini s placebom. Bolniki, zdravljeni z zdravilom VISTABEL, so imeli v primarnem cilju študije na 30. dan po svojem prvem zdravljenju z učinkovino statistično pomembno korist v primerjavi s placebom. Stopnja odziva je bila podobna odzivu v študiji 191622-099 na 30. dan po prvem zdravljenju v skupini z odmerkom 44 enot. Skupaj je 123 bolnikov prejelo 4 cikle po 44 enot zdravila VISTABEL za kombinirano zdravljenje smejalnih gub in glabelarnih gub.

Preglednica 1. 30. dan: ocena raziskovalca in bolnika glede resnosti smejalnih gub, vidnih pri največjem nasmehu – delež bolnikov, ki so se odzvali (% bolnikov, pri katerih so bile smejalne gube ocenjene kot odsotne ali blage)

Klinična študija	Odmerek	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Ocena raziskovalca		Ocena bolnika	
191622-098	24 enot (smejalne gube)	66,7 %* (148/222)	6,7 % (15/223)	58,1 %* (129/222)	5,4 % (12/223)
191622-099	24 enot (smejalne gube)	54,9 %* (168/306)	3,3 % (10/306)	45,8 %* (140/306)	3,3 % (10/306)
	44 enot (24 enot, smejalne gube; 20 enot glabelarne gube)	59,0 %* (180/305)	3,3 % (10/306)	48,5 %* (148/305)	3,3 % (10/306)

*p < 0,001 (VISTABEL v primerjavi s placebom)

Na podlagi ocen preiskovancev glede videza smejalnih gub, vidnih pri največjem nasmehu, je bilo v obeh ključnih študijah v skupini z zdravilom VISTABEL (24 enot in 44 enot) opazno izboljšanje v primerjavi s placebom na 30. dan in na vseh časovnih točkah po vsakem ciklu zdravljenja (p < 0,001).

Zdravljenje z zdravilom VISTABEL (24 enot) je tudi bistveno zmanjšalo resnost smejalnih gub ob mirovanju obraza. Od 528 zdravljenih bolnikov jih je na izhodiščni točki 63 % (330/528) imelo zmerne do hude smejalne gube ob mirovanju obraza. Od teh je bilo 58 % (192/330) bolnikov, ki so prejeli zdravilo VISTABEL, 30 dni po injiciranju opredeljenih kot odzivnih na zdravljenje (brez resnosti ali z blago resnostjo) v primerjavi z 11 % (39/352) v skupini s placebom.

V obeh ključnih študijah so v skupini z zdravilom VISTABEL (24 enot in 44 enot) opazili tudi izboljšanje samoocen preiskovancev glede starosti in privlačnosti, pridobljenih z vprašalnikom o rezultatih pri obraznih gubah (Facial Line Outcomes, FLO-11) na primarni časovni točki na 30. dan (p < 0,001) in vseh poznejših časovnih točkah, v primerjavi s placebom.

V ključnih študijah je bilo 3,9 % (53/1362) bolnikov starejših od 65 let. Po oceni raziskovalca se je v tej starostni skupini 36 % (na 30. dan) bolnikov odzvalo na zdravljenje z zdravilom VISTABEL (24 enot in 44 enot). Pri analizi po starostnih skupinah ≤ 50 let in > 50 let sta obe populaciji dosegli statistično značilno izboljšanje v primerjavi s placebom. Po oceni raziskovalca je bil odziv na zdravljenje z zdravilom VISTABEL (24 enot) manjši v skupini bolnikov > 50 let kot v skupini ≤ 50 let (42,0 % oziroma 71,2 %).

Skupni odziv na zdravljenje z zdravilom VISTABEL je bil za smejalne gube, vidne pri največjem nasmehu, manjši (60 %) od odziva, opaženega pri zdravljenju glabelarnih gub, vidnih pri najmočnejšem mrščenju (80 %).

Vzorci 916 bolnikov, zdravljenih z zdravilom VISTABEL (517 bolnikov z odmerkom 24 enot in 399 z odmerkom 44 enot), so analizirali glede tvorbe protiteles. Pri nobenem ni bilo prisotnih nevtralizirajočih protiteles.

Čelne gube

822 bolnikov z zmernimi do hudimi čelnimi in glabelarnimi gubami, vidnimi pri največjem skrčenju, bodisi samimi (N = 254, študija 191622-142) bodisi v kombinaciji z zmernimi do hudimi smejalnimi gubami, vidnimi pri največjem nasmehu (N = 568, študija 191622-143) je bilo vključenih v analize primarne populacije za vse primarne in sekundarne končne točke povezane z učinkovitostjo. V kliničnih študijah so zdravili čelne gube skupaj z glabelarnimi gubami.

Tako po ocenah raziskovalca kot samih bolnikov je bil delež bolnikov z oceno odsotnih ali blagih čelnih gub, vidnih pri največjem dvigu obrvi, večji med tistimi, ki so jih zdravili z injekcijami zdravila VISTABEL, v primerjavi s tistimi v skupini s placebom, na 30 dan, ki je bil časovna točka primarnega cilja študije (preglednica 2). Podan je tudi delež bolnikov, ki so dosegli vsaj enostopenjsko ublažitev izraženosti čelnih gub od izhodišča v mirovanju in odsotnost ali blago izraženost gub zgornjega dela obraza pri največjem skrčenju.

Preglednica 2: 30. dan: ocena raziskovalca in bolnika glede izraženosti čelnih in zgornjih obraznih gub, vidnih pri največjem skrčenju in v mirovanju

Klinična študija	Končni rezultat	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Ocena raziskovalca		Ocena bolnika	
Študija 191622-142 40 E (20 E čelne gube + 20 E glabelarne gube)	Čelne gube pri največjem skrčenju ^a	94,8 % (184/194) p < 0,0005	1,7 % (1/60)	87,6 % (170/194) p < 0,0005	0,0 % (0/60)
	Čelne gube v mirovanju ^b	86,2 % (162/188) p < 0,0001	22,4 % (13/58)	89,7 % (174/194) p < 0,0001	10,2 % (6/59)
Študija 191622-143 40 E (20 E čelne gube + 20 E glabelarne gube)	Čelne gube pri največjem skrčenju ^a	90,5 % (201/222) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	81,5 % (181/222) p < 0,0005	3,6 % (4/111)
	Čelne gube v mirovanju ^b	84,1 % (185/220) p < 0,0001	15,9 % (17/107)	83,6 % (184/220) p < 0,0001	17,4 % (19/109)
Študija 191622-143 64 E (20 E čelne gube + 20 E glabelarne gube + 24 E smejalne gube)	Čelne gube pri največjem skrčenju ^a	93,6 % (220/235) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	88,9 % (209/235) p < 0,0005	3,6 % (4/111)
	Zgornje obrazne gube pri največjem skrčenju ^c	56,6 % (133/235) p < 0,0001	0,9 % (1/111)	navedba ni smiselna	

^a Delež bolnikov ki so dosegli odsotnost ali blago izraženost čelnih gub, vidnih pri največjem dvigu obrvi

^b Delež bolnikov z vsaj enostopenjsko ublažitvijo izraženosti čelnih gub od izhodišča v mirovanju

^c Delež odzivnih bolnikov, opredeljenih kot isti bolnik, ki je dosegel oceno odsotnih ali blagih čelnih, glabelarnih in smejalnih gub v vsakem območju obraza pri največjem skrčenju

Injekcije zdravila VISTABEL so bistveno zmanjšale izraženost čelnih gub, vidnih pri največjem dvigu obrvi, v primerjavi s placebom, v obdobju do 6 mesecev (p < 0,05): To so izmerili z deležem bolnikov, pri katerih so v obeh ključnih študijah ocenili čelne gube ob največjem dvigu obrvi kot odsotne ali blago izražene – v študiji 191622-142 do 150. dneva (21,6 % zdravljenih z zdravilom VISTABEL, v primerjavi z 0 % zdravljenih s placebom) in v študiji 191622-143 do 180. dneva (6,8 % zdravljenih z zdravilom VISTABEL, v primerjavi z 0 % zdravljenih s placebom).

Pri sočasnem zdravljenju vseh treh območij v študiji 191622-143 (skupina, ki je prejela 64 enot zdravila VISTABEL) so injekcije zdravila VISTABEL pomembno zmanjšale izraženost glabelarnih gub v obdobju do 6 mesecev (5,5 % zdravljenih z zdravilom VISTABEL, v primerjavi z 0 % zdravljenih s placebom), lateralnih smejalnih gub v obdobju do 6 mesecev (3,4 % zdravljenih z zdravilom VISTABEL, v primerjavi z 0 % zdravljenih s placebom) in čelnih gub v obdobju do 6 mesecev (9,4 % zdravljenih z zdravilom VISTABEL, v primerjavi z 0 % zdravljenih s placebom).

Skupno število 116 in 150 bolnikov je v obdobju enega leta prejelo 3 cikle zdravljenja z zdravilom VISTABEL po 40 enot (20 enot za čelne gube in 20 enot za glabelarne gube) ter 64 enot (20 enot za čelne gube, 20 enot za glabelarne gube in 24 enot za smejalne gube), ločeno. Stopnja odziva bolnikov pri ublažitvi čelnih gub je bila podobna v vseh ciklih zdravljenja.

V študijah 191622-142 in 191622-143 so z vprašalnikom FLO-11 opazili izboljšanje samoocene bolnikov glede tega, koliko jih motijo lastne čelne gube, ali so videti starejši od svoje dejanske starosti in kako privlačni so, pri pomembno ($p < 0,001$) večjem deležu bolnikov, zdravljenih z zdravilom VISTABEL z odmerkom 40 enot (20 enot za čelne gube in 20 enot za glabelarne gube) ter 64 enot (20 enot za čelne gube, 20 enot za glabelarne gube in 24 enot za smejalne gube), v primerjavi s skupino s placebom, na primarni časovni točki na 30. dan.

V vprašalniku o zadovoljnosti z obraznimi gubami (FLSQ) je 78,1 % (150/192) bolnikov iz študije 191622-142 in 62,7 % (138/220) iz študije 191622-143 poročalo o izboljšanju videza in čustvenega vpliva (kot je opredeljeno v točkah, ki se tičejo občutka višje starosti, negativnega samospoštovanja, utrujenega videza, občutka nesrečnosti, jeznega izgleda) pri zdravljenju z zdravilom VISTABEL z odmerkom 40 enot (20 enot za gube čela z 20 enotami za glabelarne gube), v primerjavi z bolniki zdravljenimi s placebom – 19,0 % (11/58) v študiji 191622-142 in 18,9 % (21/111) v študiji 191622-143 na 30. dan ($p < 0,0001$ v obeh študijah).

V istem vprašalniku je 90,2 % (174/193) bolnikov iz študije 191622-142 in 79,2 % (175/221, 40 enot) ali 86,4 % (203/235, 64 enot) iz študije 191622-143 poročalo, da so z zdravilom VISTABEL 40 enot ali 64 enot »zelo zadovoljni« ali »v glavnem zadovoljni«, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (1,7 % [1/58], 3,6 % [4/110] v študiji 191622-142 oziroma 191622-143) na primarni časovni točki na 60. dan uporabe vprašalnika FLSQ ($p < 0,0001$ v obeh študijah).

V ključnih študijah je bilo 3,7 % (22/587) bolnikov starejših od 65 let. Po oceni raziskovalca se je v tej starostni skupini 86,7 % (13/15) (na 30. dan) bolnikov odzvalo na zdravljenje z zdravilom VISTABEL, v primerjavi z 28,6 % (2/7) s placebom zdravljenih bolnikov. Stopnje odziva oseb v tej podskupini, ki so jo zdravili z zdravilom VISTABEL, so bile podobne tistim v splošni populaciji, vendar statistična pomembnost ni bila dosežena in primerjave je težko narediti s placebom zaradi premajhnega števila bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

a) Splošne lastnosti:

Študije porazdelitve zdravila pri podganah kažejo na počasno mišično difuzijo kompleksa botulinskega nevrotoksina A z ^{125}I v *m. gastrocnemius* po injiciranju, čemur sta sledili hitra sistemska presnova in izločanje s sečem. Količina radioaktivno označene snovi v mišicah je upadala z razpolovno dobo približno 10 ur. Na mestu injiciranja je bila radioaktivnost vezana na velike beljakovinske molekule, medtem ko je bila v plazmi vezana na majhne molekule, kar kaže na hitro sistemske presnovo substrata. V 24 urah po odmerjanju zdravila je bilo v seču zaznani 60 % radioaktivnosti. Toksin se verjetno presnovi s pomočjo proteaz in deli te molekule se ponovno uporabijo prek običajnih presnovnih poti.

Klasične študije absorpcije, porazdelitve, biotransformacije in izločanja (ADME) za učinkovino niso bile opravljene zaradi vrste tega zdravila.

b) Lastnosti pri bolnikih:

Menijo, da pride pri terapevtskih odmerkih do majhne sistemske porazdelitve zdravila VISTABEL. Klinične študije z uporabo elektromiografskih tehnik na enem mišičnem vlaknu so pokazale povečano elektrofiziološko živčno-mišično aktivnost v mišicah distalno od mesta injiciranja, brez pridruženih kliničnih znakov ali simptomov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V reproduktivnih študijah pri miših, podganah in kuncih so embrionalno toksičnost opazili pri visokih odmerkih (zakasnitev osifikacije in zmanjšana telesna teža ploda). Teratogenih učinkov pri preučevanih vrstah niso opazili. Pri podganah so zmanjšano plodnost pri samcih in učinek na ovulacijski cikel ter plodnost pri samicah opazili edino pri visokih odmerkih.

Pri klinično pomembnih odmerkih preskušanje akutne toksičnosti, toksičnosti po večkratnem dajanju, lokalne tolerance, mutagenosti, antigenosti in krvne kompatibilnosti ni pokazalo nenavadnih neželenih lokalnih ali sistemskih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

humani albumin
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študije kompatibilnosti zdravila niso bile opravljene, ga ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Priporočamo, da raztopino uporabite takoj po rekonstituciji, čeprav so dokazali fizikalno in kemično stabilnost zdravila do 24 ur pri temperaturi med 2 in 8°C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Za pogoje shranjevanja raztopine po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali (steklo tipa I) z zamaškom (klorobutilni) in zaporko (aluminijasto);

Viala s 50 Allerganovih enot botulinskega toksina tipa A – pakiranje z eno vialo ali dvema vialama;

Viala s 100 Allerganovih enot botulinskega toksina tipa A – pakiranje z eno vialo ali dvema vialama.

NA TRGU MORDA NI VSEH NAVEDENIH PAKIRANJ.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Redčenje naj bo opravljeno v skladu s pravili dobrih praks, posebej v zvezi z asepso.

Zdravilo VISTABEL pripravite s sterilno fiziološko raztopino brez konzervansov (0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje). V skladu s spodnjo tabelo redčenja z brizgo odvezemite zahtevano količino sterilne fiziološke raztopine brez konzervansov (0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje), da dobite raztopino s koncentracijo 4 enote/0,1 ml.

Viala	Količina vehikla, ki ga dodajate (sterilna fiziološka raztopina brez konzervansov (0,9 % raztopina natrijevega klorida za injiciranje))	Dobljeni odmerek (enot/0,1 ml)
50 enot	1,25 ml	4,0 enote
100 enot	2,5 ml	4,0 enote

Osrednji del gumijastega zamaška morate očistiti z alkoholom.

Da preprečite denaturacijo zdravila VISTABEL, pripravite raztopino tako, da vehikel počasi injicirate v vialo in jo rahlo obračate, da ne nastanejo mehurčki. Če vakuum ne potegne vehikla v vialo, morate vialo zavreči. Po rekonstituciji je potrebno raztopino pred uporabo še vizualno pregledati. Uporabljajte le bistro in brezbarvno do rahlo rumenkasto raztopino, ki ne vsebuje delcev.

Zdravilo VISTABEL smete uporabljati le za enkratno terapijo enega bolnika pri enem obisku.

Postopek za varno odlaganje uporabljenih vial, brizg in materialov

Takoj po uporabi in pred odlaganjem morate neporabljeno rekonstituirano raztopino zdravila VISTABEL v viali in/ali brizgi inaktivirati z 2 ml razredčene 0,5 % ali 1 % raztopine natrijevega hipoklorita in odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporabljenih vial, brizg in materialov ne smete izprazniti. Odlagajte jih v ustrezne vsebnike in jih uničujte po predpisanem postopku.

Priporočila v primeru nezgode pri ravnanju z botulinskim toksinom

V primeru nezgode pri ravnanju z zdravilom, bodisi v liofilizirani ali rekonstituirani obliki, takoj uvedite ustrezne ukrepe, ki so opisani spodaj.

- Toksin je zelo občutljiv na toploto in določene kemične snovi.
- Pobrišite vso razlito zdravilo, bodisi z vpojnim materialom, natopljenim z raztopino natrijevega hipoklorita (raztopina Javel) v primeru liofiliziranega zdravila, bodisi s suhim vpojnim materialom v primeru rekonstituiranega zdravila.
- Kontaminirane površine očistite z vpojnim materialom, natopljenim z raztopino natrijevega hipoklorita (raztopina Javel), in jih potem posušite.
- Če se viala razbije, previdno poberite koščke stekla in pobrišite zdravilo, kot je opisano zgoraj, pri čemer pazite, da se ne porežete.
- Če se zdravilo razlije, uporabite raztopino natrijevega hipoklorita, potem pa temeljito sperite z veliko vode.
- Če zdravilo brizgne v oči, temeljito sperite oči z veliko vode ali z raztopino za spiranje oči.

- Če se član zdravstvenega osebja poškoduje (poreže ali zbode), ukrepajte, kot je opisano zgoraj, in uvedite ustrezne medicinske ukrepe glede na odmerek injiciranega zdravila.

Strogo upoštevajte ta navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/01650/001 - 004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.09.2005
Datum zadnjega podaljšanja: 25.03.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 2. 2023