

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VISTABEL, 4 Allergan-yksikköä/0,1 ml, injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tyypin A botuliinitoksiini¹.....4 Allergan-yksikköä/0,1 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta.

¹ peräisin *Clostridium botulinum* -bakteerista

Allergan-yksiköitä ei voi soveltaa muihin botuliinitoksiinivalmisteisiin.

50 yksikön injektiopullo.
100 yksikön injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen jauhe.

VISTABEL on ulkonäöltään ohut valkoinen sakka, jota voi olla vaikea nähdä injektiopullon pohjalla.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VISTABEL on tarkoitettu käytettäväksi tilapäisesti silottamaan

- kohtalaisia tai syviä pystysuoria ryppyjä, joita syntyy kulmakarvojen väliin otsaa voimakkaasti rypistettäessä (glabellaariuurteet), ja/tai
- kohtalaisia tai syviä leveimmän hymyn aiheuttamia silmäkulman sivun juonteita (naururypyt) ja/tai
- kohtalaisia tai syviä otsaryppyjä, joita syntyy kulmakarvoja voimakkaasti kohotettaessa

tapauksissa, joissa kasvoissa esiintyvien ryppyjen ja juonteiden vakavuudella on huomattava psykologinen vaikutus aikuispotilaaseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ks. alla annetut käyttöaihekohtaiset suositukset.

Botuliinitoksiinyksiköt ovat valmistekohtaisia ja annosten vastaavuus ei ole sama eri valmisteilla.
Allergan-yksikköinä mainitut suositusannokset ovat eri botuliinitoksiinivalmisteilla erilaiset.

lääkkäät potilaat

Kliinistä kolmannen vaiheen tietoa VISTABEL-valmisteesta on niukasti yli 65-vuotiaiden potilaiden

osalta (ks. kohta 5.1).

Lääkkäiden hoitoon ei tarvita erityisiä annosmuutoksia.

Pediatriset potilaat

VISTABEL-valmisteen turvallisuutta ja tehoa otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyvien glabellaariuurteiden, leveimmän hymyn aiheuttamien naururypitysten tai kulmakarvojen voimakkaan kohotuksen seurauksena syntyvien otsarypitysten hoidossa alle 18-vuotiailla ei ole osoitettu.

VISTABEL-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiailla (ks. kohta 4.4).

Antotapa

VISTABEL-hoitoa saavat antaa vain lääkärit, joilla on tähän hoitoon ja tarvittavien välineiden käyttöön vaadittava pätevyys ja perehtyneisyys.

Käyttövalmiiksi saatettu VISTABEL-liuos tulee käyttää vain yhdellä injektio/injektioiden antokerralla vain yhdelle potilaalle. Käyttämätön ylijäänyt valmiste tulee hävittää kohdassa 6.6. mainitulla tavalla. Liuoksen valmistuksessa ja annossa sekä käyttämättömän liuoksen tehottomaksi tekemisessä ja hävittämisessä on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

Suosittelava injektiomäärä yhteen lihaskohteeseen on 0,1 ml. Katso myös kohdan 6.6 laimennustaulukkoa.

Käyttöohjeet, injektio-pullojen käsittely- ja hävittämisohjeet on esitetty kohdassa 6.6.

Varo pistämästä VISTABEL-liuosta verisuoneen, kun injektio annetaan otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyviin kulmakarvojen välisiin pystysuoriin uurteisiin (glabellaariurteet), lateraalisiin leveimmän hymyn aiheuttamiin silmäkulman sivun juonteisiin (naururypityt) tai kulmakarvojen voimakkaan kohotuksen seurauksena syntyviin otsarypityihin, ks. kohta 4.4.

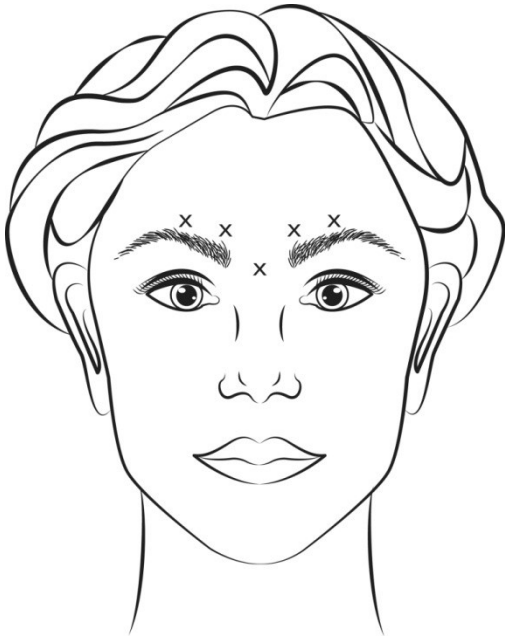
Hoitokertojen välin täytyy olla vähintään kolme kuukautta.

Anto-ohjeet otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyvien glabellaariuurteiden hoidossa:

Käyttövalmiiksi saatettu VISTABEL-liuos (50 yksikköä/1,25 ml tai 100 yksikköä/2,5 ml) pistetään steriilillä 30 g:n neulalla. 0,1 ml (4 yksikköä) annetaan jokaiseen viiteen injektiokohtaan (ks. kuva 1): 2 injektiota kumpaankin corrugator-lihakseen ja 1 injektio procerus-lihakseen 20 yksikön kokonaisannoksena.

Ekstravasation ehkäisemiseksi peukalo tai etusormi on asetettava lujasti silmäkuopan reunan alapuolelle ennen injektion antamista. Neulan on oltava ylä- ja keskisuunnassa injektion aikana. Silmäluomen ptoosin riskin takia ei pidä ylittää 4 yksikön enimmäisannosta injektiokohtaa kohden eikä injektioiden kokonaismäärää. Tämän lisäksi on vältettävä antamista injektioita yläluomen kohottajalihaksen (m. levator palpebrae superioris) läheisyyteen, erityisesti potilailla, joilla on suuret kulmakarvojen alavetäjälihaskompleksit (depressor supercili). Corrugator-lihakseen annetaan injektiot sen keskiosaan, vähintään 1 cm etäisyydelle kulmakarvojen kaaren yläpuolelle.

Kuva 1:



Yleensä kulmakarvojen välisten otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyvien glabellaariuurteiden syvyys vähenee viikon kuluessa hoidosta. Vaikutuksen on osoitettu jatkuvan jopa 4 kuukautta injektion jälkeen.

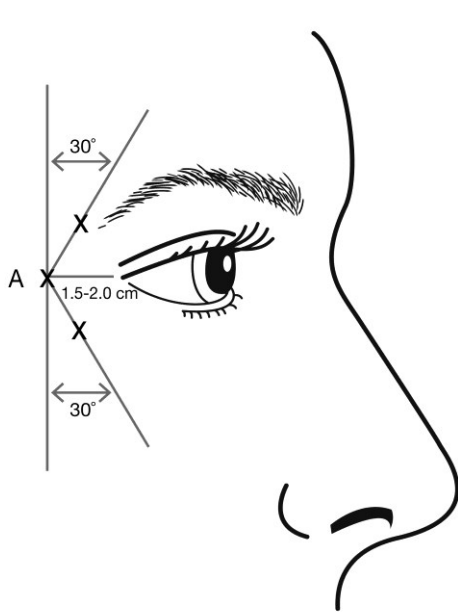
Anto-ohjeet leveimmän hymyn aiheuttamien naururyppyjen hoidossa:

Käyttövalmiiksi saatettu VISTABEL-liuos (50 yksikköä/1,25 ml tai 100 yksikköä/2,5 ml) pistetään steriilillä 30 g:n neulalla. 0,1 ml (4 yksikköä) annetaan jokaiseen kolmeen injektiokohtaan molemminpuolisesti (yhteensä 6 injektiokohtaa) lateraaliseen orbicularis oculi -lihakseen 0,6 millilitran ja 24 yksikön kokonaisannoksena (12 yksikköä puolta kohti).

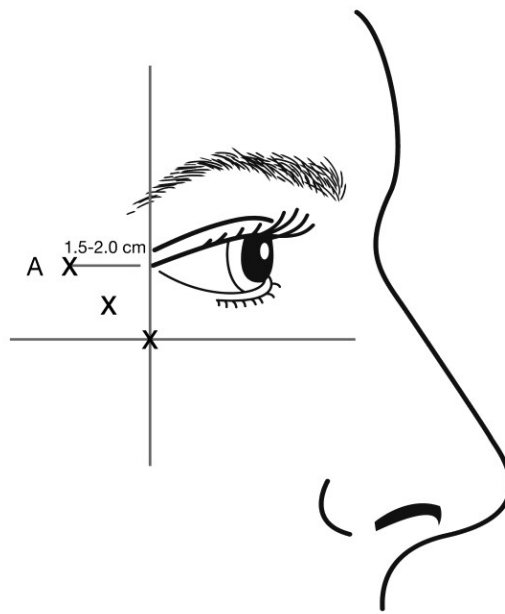
Silmäluomen ptoosin riskin ehkäisemiseksi ei pidä ylittää 4 yksikön enimmäisannosta injektiokohtaa kohden eikä injektioiden kokonaismäärää. Tämän lisäksi injektiot tulee antaa temporaalisesti suhteessa silmäkuopan reunaan, jolloin säilytetään turvallinen etäisyys silmäluomea nostavaan lihakseen.

Silmäkulman naururyppyihin annettavat injektiot tulee antaa neulan kärjen viistoreuna suunnattuna ylös ja pois päin silmästä. Ensimmäinen injektio (A) tulee antaa noin 1,5–2,0 cm temporaalisesti suhteessa lateraaliseen silmäkulmaan ja aivan temporaalisesti suhteessa silmäkuopan reunaan. Jos naururypyt muodostavan alueen uurteet ulottuvat lateraalisen silmäkulman ylä- ja alapuolelle, käytä kuvassa 2 kuvattuja injektiokohtia. Vaihtoehtoisesti, jos naururypyt muodostavan alueen uurteet ovat etupäässä lateraalisen silmäkulman alapuolella, käytä kuvassa 3 kuvattuja injektiokohtia.

Kuva 2:



Kuva 3:



Samanaikaisten otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyvien glabellaariuurteiden ja leveimmän hymyn aiheuttamien naururyppyjen hoitoon pätee seuraava: 24 yksikköä naururyppyjen hoitoon ja 20 yksikköä glabellaariuurteiden hoitoon (ks. Anto-ohjeet glabellaariuurteiden hoidossa ja kuva 1) 1,1 millilitran ja 44 yksikön kokonaisannoksena.

Tutkijoiden arvioinnin mukaan leveimmän hymyn aiheuttamien naururyppyjen uurteiden syvyys pieneni viikon kuluessa hoidon saamisesta. Hoitovaikutus oli havaittavissa keskimäärin 4 kuukauden ajan injektioista.

Anto-ohjeet kulmakarvojen voimakkaan kohotuksen seurauksena syntyvien otsaryppyjen hoidossa:

Käyttökuntoon saatettu VISTABEL-liuos (50 yksikköä/1,25 ml tai 100 yksikköä/2,5 ml) pistetään steriilillä 30 G:n neulalla. Frontalis-lihaksen jokaiseen viiteen injektiokohtaan annetaan 0,1 ml (4 yksikköä) siten, että kokonaisannos on 20 yksikköä ja kokonaistilavuus on 0,5 ml (ks. kuva 4).

Kokonaisannos otsaryppyjen (20 yksikköä) ja glabellaariuurteiden (20 yksikköä) samanaikaiseen hoitoon on 40 yksikköä/1,0 ml.

Oikeiden injektiokohtien tunnistamiseksi frontalis-lihaksessa on arvioitava potilaan otsan koon ja frontalis-lihaksen aktiivisuuden jakautumisen välinen kokonaissuhde.

Seuraavat horisontaaliset hoitorivit on paikannettava kevyellä otsan palpoinnilla levossa sekä kulmakarvoja voimakkaasti kohotettaessa:

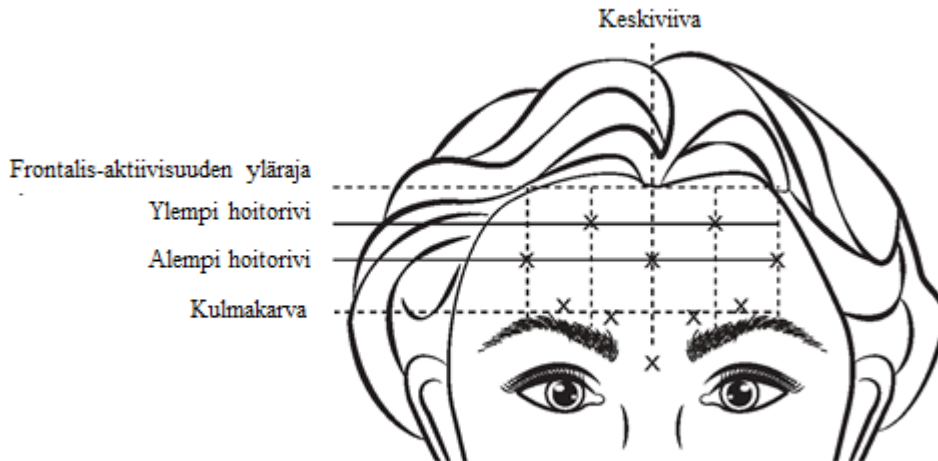
- frontalis-aktiivisuuden yläraja: noin 1 cm ylimmän otsaryppyn yläpuolella
- alempi hoitorivi: frontalis-aktiivisuuden ylärajan ja kulmakarvan välisen etäisyyden keskivaiheilla, vähintään 2 cm kulmakarvan yläpuolella
- ylempi hoitorivi: frontalis-aktiivisuuden ylärajan ja alemman hoitorivin välisen etäisyyden keskivaiheilla.

Viisi injektiota on sijoitettava horisontaalisten hoitorivien risteyskohtaan seuraavien vertikaalisten

anatomisten maamerkkien mukaisesti:

- alemmassa hoitorivissä kasvojen keskiviivan kohdalla ja 0,5–1,5 cm mediaalisesti suhteessa palpoituu temporaaliseen fuusiolinjaan (ohimoluun harjuun); toista sama toisen puolen osalta
- ylemmässä hoitorivissä alemman hoitorivin lateraalisten ja mediaalisten kohtien välisen etäisyyden keskivaiheilla; toista sama toisen puolen osalta.

Kuva 4:



Kulmakarvojen voimakkaan kohotuksen seurauksena syntyvien otsaryppyjen syvyys pieneni viikon kuluessa hoidon saamisesta. Hoitovaikutus oli havaittavissa keskimäärin 4 kuukauden ajan injektioista.

Glabellaariurteiden ja naururyppyjen samanaikaisessa hoidossa kokonaisannos on 64 yksikköä. Se koostuu 20 yksiköstä otsaryppyjä varten, 20 yksiköstä glabellaariurteita varten (ks. Anto-ohjeet glabellaariurteiden hoidossa ja kuva 1) ja 24 yksiköstä naururyppyjä varten (ks. Anto-ohjeet leveimmän hymyn aiheuttamien naururyppyjen hoidossa sekä kuvat 2 ja 3).

Yleistä tietoa

Jos hoito epäonnistuu ensimmäisen hoitokerran jälkeen, toisin sanoen, jos kuukauden kuluessa injektion antamisesta ei ole tapahtunut merkittävää parantumista, on harkittava seuraavia toimenpiteitä:

- Epäonnistumisen syyn selvittäminen: esim. injektion kohteena olleiden lihasten virheellinen valinta, injektion antotekniikka, toksinia neutraloivien vasta-aineiden muodostuminen, riittämätön annostus
- A-tyypin botuliinitoksiinin käytön hyödyn uudelleenarviointi.

Jos ensimmäisen hoitokerran jälkeen ei ilmene haittavaikutuksia, aloita toinen hoitokerta niin, että kahden hoitokerran väliin jää vähintään kolmen kuukauden väli.

Jos on annettu riittämätön annos otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyviä glabellaariurteita hoidettaessa, aloita toinen hoitokerta sovittamalla annosta 40 tai 50 yksikön suuruiseksi kokonaisannokseksi ottaen huomioon edellisen hoitokerran epäonnistumisen syy.

Yli 12 kuukauden aikana annettujen toistuvien VISTABEL-injektioiden tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu.

4.3 Vasta-aiheet

VISTABEL-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on todettu:

- yliherkkyys A-tyypin botuliinitoksiinille tai jollekin valmisteen apuaineelle
- myasthenia gravis tai Eaton-Lambertin oireyhtymä.
- infektio suunnitelluissa injektio antopaikoissa

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tuotteen valmistelussa ja annossa on noudatettava erityisiä varotoimenpiteitä samoin kuin käyttämättömän ylijääneen luoksen tehottomaksi tekemisessä ja hävittämisessä (ks. kohdat 4.2 ja 6.6).

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ennen VISTABEL-injektion antoa on oltava selvillä kohteen anatomiasta ja mahdollisista anatomian muutoksista, jotka johtuvat aikaisemmista kirurgisista toimenpiteistä, ja injektioita vaurioitumiselle alttiille alueille tulee välttää.

VISTABEL-valmisteen suositeltavaa annostusta ja antotiheyttä ei pidä ylittää.

Joissakin hyvin harvoissa tapauksissa voi botuliini-injektion jälkeen ilmetä anafylaktinen reaktio. Sen varalta tulee olla saatavilla adrenaliinia tai muita anafylaksian hoitoon tarvittavia välineitä.

Potilailla, joilla on havaitsematon neuromuskulaarisairaus, voi olla suurentunut vaara saada tavallisia A-tyypin botuliinitoksiinin annoksia käytettäessä kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, kuten vaikeita nielemishäiriöitä ja hengityksen lamaantumista. Joissakin näistä tapauksista nielemishäiriöt ovat jatkuneet useita kuukausia ja vaatineet syöttöletkun käyttöä (ks. kohta 4.3).

VISTABEL-valmisteen käytössä on oltava varovainen myös, jos sitä käytetään potilaille, jotka sairastavat amyotrofista lateraaliskleroosia tai joilla on perifeerisiä neuromuskulaarisia sairauksia.

Botuliinitoksiini-injektion yhteydessä on hyvin harvoin raportoitu haittavaikutuksia, jotka ovat johtuneet toksiinin leviämisestä antopaikan ulkopuolelle (ks. kohta 4.8). Hoitoannoksia saavilla potilailla voi ilmetä liiallista lihasheikkoutta. Nielemis- ja hengitysvaikeudet voivat olla vakavia ja kuolemaan johtavia. VISTABEL-injektion antaminen potilaille, joilla on ollut nielemisvaikeuksia ja aspiraatiota, ei ole suositeltavaa.

Potilaita tai hänen hoitajiaan tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon nielemis-, puhe- tai hengityshäiriöiden ilmetessä.

Liian tiheä tai liiallinen annostus voi aiheuttaa vasta-aineiden muodostumisen riskin. Neutraloivien vasta-aineiden muodostuminen voi tehdä A-tyypin botuliinitoksiinihoidon tehottomaksi myös muiden käyttöaiheiden osalta.

Kuten on odotettavissa kaikkien injektioiden kohdalla, injektio yhteydessä on esiintynyt paikallista kipua, tulehdusta, tuntohäiriöitä, hypestesiaa, arkuutta, turvotusta, punoitusta, paikallisia infektioita, verenvuotoa ja/tai mustelmia. Neulanpiston aiheuttama kipu ja/tai pelko ovat aiheuttaneet vasovagaalisia reaktioita, mukaan lukien ohimenevää verenpaineen alenemista ja pyörtymistä.

VISTABEL-valmisteen käytössä on oltava varovainen, jos suunnitellussa injektio kohdassa (-kohdissa) on todettu tulehdus, tai kun kohteena oleva lihas on hyvin heikko tai surkastunut.

On varmistuttava huolella siitä, että VISTABEL-valmistetta ei injektoida verisuoneen, kun injektio annetaan glabellaariuurteisiin, joita syntyy kulmakarvojen väliin otsaa voimakkaasti rypistettäessä,

leveimmän hymyn aiheuttamiin naururyppyihin tai kulmakarvojen voimakkaan kohotuksen seurauksena syntyviin otsaryppyihin, ks. kohta 4.2.

Hoidon jälkeinen silmäluomen ptoosin riski on olemassa; ks. tätä riskiä pienentävät anto-ohjeet kohdasta 4.2.

VISTABEL-valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa alle 18-vuotiailla. Yli 65-vuotiailla suoritetuista faasin III VISTABEL-tutkimuksista on saatu vain rajoitetusti kliinisiä tietoja.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Botuliinitoksiinin vaikutus voi teoriassa voimistua aminoglykosidiantibioottien tai spektinomysiinin tai muiden hermo-lihastransmissiota estävien lääkeaineiden (esim. hermo-lihasliitosta salpaavien lihasrelaksanttien) vaikutuksesta.

Botuliinitoksiinin eri serotyypin samanaikaisen tai useiden kuukausien aikana tapahtuvan annon vaikutusta toisiinsa ei tunneta. Jos annetaan toista botuliinitoksiinia ennen kuin edellisen botuliinitoksiinin vaikutus on kadonnut, seurauksena voi olla liian voimakas neuromuskulaarinen heikkous.

Mahdollista yhteisvaikutusta muiden lääkeaineiden kanssa ei ole erityisesti tutkittu. Muita kliinisesti tärkeitä yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu tämän käyttöaiheen osalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

A-typin botuliinitoksiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (katso kohta 5.3). Mahdollista ihmiseen kohdistuvaa riskiä ei tunneta. VISTABEL-valmistetta ei suositella raskauden aikana, tai hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö VISTABEL äidinmaitoon. VISTABELin käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa.

Hedelmällisyys

A-typin botuliinitoksiinin vaikutuksista fertiilissä iässä olevien naisten hedelmällisyyteen ei ole riittävästi tietoa. Uros- ja naarasrotilla on todettu hedelmällisyyden alenemista (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. VISTABEL voi kuitenkin aiheuttaa heikkoutta, lihasheikkoutta, heitehuimausta ja näköhäiriöitä, jotka voivat vaikuttaa autolla ajoon ja koneiden käyttöön.

4.8 Haittavaikutukset

a) Yleistä

Kontrolloiduissa, otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyviä glabellaariuurteita arvioivissa

kliniisissä tutkimuksissa ilmoitettiin 23,5 %:lla potilaista (plasebo: 19,2 %) haittavaikutuksia, joiden tutkijat arvioivat liittyvän VISTABEL-hoitoon. Leveimmän hymyn aiheuttamia naururyppyjä arvioivien kontrolloitujen avaintutkimusten hoitosyklissä 1 näitä haittavaikutuksia ilmoitettiin 7,6 prosentilla potilaista (24 yksikköä naururyppyihin) ja 6,2 prosentilla potilaista (44 yksikköä: samanaikaisesti 24 yksikköä naururyppyihin ja 20 yksikköä glabellaariuurteisiin) verrattuna lumelääkkeeseen (4,5 %).

Kulmakarvojen voimakkaan kohotuksen seurauksena syntyviä otsaryppyjä arvioivien kliinisten tutkimusten hoitosyklissä 1 ilmoitettiin haittavaikutuksia, joiden tutkijat arvioivat liittyvän VISTABEL-hoitoon, 20,6 %:lla potilaista, joita hoidettiin 40 yksiköllä (20 yksikköä frontalis-lihakseen ja 20 yksikköä glabellaarikompleksiin), ja 14,3 %:lla potilaista, joita hoidettiin 64 yksiköllä (20 yksikköä frontalis-lihakseen, 20 yksikköä glabellaarikompleksiin ja 24 yksikköä silmäkulman sivun juonteisiin). Lumelääkettä käytettäessä haittavaikutuksia ilmoitettiin 8,9 %:lla potilaista.

Haittavaikutukset voivat liittyä hoitoon, injektiotekniikkaan tai molempiin. Yleensä haittavaikutukset ilmenevät injektion antoa seuraavina päivinä ja ovat ohimeneviä. Useimmat raportoidut haitat ovat olleet lieviä tai kohtalaisia.

Botuliinitoksiinin oletettava farmakologinen vaikutus on paikallinen lihasheikkous. Viereisten lihasten ja/tai kauempana injektio kohdasta sijaitsevien lihasten heikkoutta on kuitenkin raportoitu. Blefaroptoosi, joka saattaa liittyä injektio tekniikkaan, vastaa VISTABEL-valmisteen farmakologista vaikutusta. Kuten kaikki injektiot, valmistejektio voi aiheuttaa kipua/kirvelyä/pisteilyä, turvotusta ja/tai mustelmia. Myös kuumetta ja flunssan oireita on ilmoitettu botuliinitoksiini-injektioiden jälkeen.

b) Haittavaikutukset - ilmaantuvuus

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Glabellaariurteet

Seuraavista haittavaikutuksista ilmoitettiin kaksoissokkoutettujen, lumelääkekontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhteydessä 20 yksikön VISTABEL-injektion saaneilla (vain glabellaariurteiden hoito):

Elinjärjestelmä	Preferred Term -termi	Esiintyvyys
Infektiot	Infektio	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky, parestesiat	Yleinen
	Heitehuimaus	Melko harvinainen
Silmät	Silmäluomen ptoosi	Yleinen
	Luomitulehdus, silmäkipu, näköhäiriö (myös näön hämärtyminen)	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	Eryteema, ihon kireys	Yleinen
	Turvotus (kasvojen, silmäluomien, silmänympärystän), valoherkkyys, kutina, kuiva iho	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Paikallinen lihasheikkous	Yleinen
	Lihasten nykiminen, Mefiston merkki (kulmakarvojen lateraalinen kohoaminen)	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa	Kasvokipu, injektio kohdan	Yleinen

todettavat haitat	turvotus, mustelmat, injektiokohdan kipu, injektiokohdan ärsytys	
	Flunssan kaltaiset oireet, heikkous, kuume	Melko harvinainen

Naururypyt ilman glabellaariurteita tai niiden kanssa

Seuraavista haittavaikutuksista ilmoitettiin kaksoissokkoutettujen, lumelääkekontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhteydessä VISTABEL-injektion saaneilla (naururyppyjen hoito ilman glabellaariurteita tai niiden kanssa):

Elinjärjestelmä	Preferred term -termi	Esiintyvyys
Silmät	Silmäluomen turvotus	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan hematooma*	Yleinen
	Injektiokohdan verenvuoto*	Melko harvinainen
	Injektiokohdan kipu*	Melko harvinainen
	Injektiokohdan parestesiat*	Melko harvinainen

*toimenpiteestä johtuvat haittavaikutukset

Otsarypyt ja glabellaariurteet ilman naururyppyjä tai niiden kanssa

Seuraavista haittavaikutuksista ilmoitettiin kaksoissokkoutettujen, lumelääkekontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhteydessä VISTABEL-injektion saaneilla (samanaikainen otsaryppyjen ja glabellaariurteiden hoito ilman naururyppyjä tai niiden kanssa):

Elinjärjestelmä	Preferred term -termi	Esiintyvyys
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
Silmät	Silmäluomen ptoosi ¹	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihon kireys	Yleinen
	Kulmakarvojen ptoosi ²	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Mefiston merkki (kulmakarvojen lateraalinen kohoaminen)	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan mustelma*	Yleinen
	Injektiokohdan hematooma*	Yleinen
	Injektiokohdan kipu*	Melko harvinainen

¹Ajan mediaani silmäluomen ptoosin ilmenemiseen oli 9 vuorokautta hoidon jälkeen

²Ajan mediaani kulmakarvojen ptoosin ilmenemiseen oli 5 vuorokautta hoidon jälkeen

*toimenpiteestä johtuvat haittavaikutukset

Toistuvat annokset eivät muuttaneet turvallisuusprofiilia.

c) Myyntiintulon jälkeiset tiedot (ilmaantuvuus tuntematon)

Seuraavia haittavaikutuksia tai lääketieteellisesti relevantteja haittatapahtumia on raportoitu kulmakarvojen välisiä pystysuoria uurteita ja naururyppyjä hoidettaessa sekä muilla käyttöaiheilla joissakin harvoissa tapauksissa lääkkeen tultua myyntiin:

Elinjärjestelmä	Preferred Term -termi
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia, angioödeema, seerumitauti ja urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia
Hermosto	Brakiaalinen pleksopatia, dysfonia, dysartria,

	kasvohermoalvaus, hypestesia, lihasheikkous, myasthenia gravis, perifeerinen neuropatia, parestesiat, radikulopatia, pyörtyminen ja kasvoalvaus
Silmät	Ahdaskulmaglaukooma (blefarospasmin hoitoon), silmäluomen ptoosi, avoluomi, karsastus, näön hämärtyminen, näköhäiriöt, kuivat silmät; silmäluomen turvotus
Kuulo ja tasapainoelin	Huonokuuloisuus, tinnitus ja huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Aspiraatiopneumonia, hengenahdistus, keuhkoputkien supistelu, hengityslama ja hengitysvajaus
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli, suun kuivuminen, nielemisvaikeudet, pahoinvointi ja oksentelu
Iho ja ihonalainen kudokse	Hiustenlähtö, kulmakarvojen ptoosi, psoriaasin kaltainen ihottuma, erythema multiforme, liihakkoilu, silmäripsien menetys, pruritus ja ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasten surkastuminen ja lihaskipu, paikalliset lihasnykäykset/tahattoman lihassupistelu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Denervaatioatrofia, huonovointisuus ja kuume

Antokohdasta kauas levinneeseen toksiniin mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia on hyvin harvoin raportoitu botuliinitoksiiniin liittyen (esim. lihasheikkous, nielemishäiriö, ummetus tai aspiraatiokeuhkokuume, joka voi olla fataali) (katso osa 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

VISTABELin yliannostus on suhteellinen käsite ja riippuu annoksesta, injektio kohdasta ja kyseessä olevan kudoksen ominaisuuksista. Epähuomioissa annetun A-tyyppin botuliiniruiskeen ei ole havaittu aiheuttaneen systeemistä toksisuutta. Liian suuret annokset voivat tuottaa paikallisia tai kaukana antopaikasta olevia, yleistyneitä ja voimakkaita neuromuskulaarisen halvauksen oireita. A-tyyppin botuliinin nielemistapauksia ei ole raportoitu.

Yliannostuksen merkit eivät näy heti injektion antamisen jälkeen. Jos injektio annetaan vahingossa tai valmistetta niellään, potilaan tulee olla lääkärin tarkkailussa useita päiviä yleisen heikkouden tai lihashalvauksen merkkien ja oireiden varalta.

Sairaalahoitoa on harkittava, jos potilaalla on A-tyyppin botuliinimyrkytyksen oireita (yleinen heikkous, ptoosi, diplopia, nielemis- ja puhehäiriöitä tai hengityslihasten halvaus).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lihaskalvontautit, perifeerisesti vaikuttavat lihaskalvontautit.
ATC-koodi: M03AX01.

A-tyyppin botuliini (*Clostridium botulinum* -neurotoksiini) estää perifeerisen asetyylikoliinin vapautumisen presynaptisissa kolinergisissä hermopäätteissä halkaisemalla SNAP-25-proteiinin, joka on olennainen asetyylikoliinin menestykselliselle kiinnittymiselle ja vapautumiselle hermopäätteiden vesikkeleistä. Tämä johtaa lihaksen denervaatioon ja siten halvaantumiseen.

Injektion jälkeen toksiini sitoutuu nopeasti suurella affiniteetilla solupinnan spesifisiin reseptoreihin. Sitten toksiini siirtyy solukalvon läpi reseptorivälitteisen endosytoosin avulla. Lopulta toksiini vapautuu sytosoliin, mikä johtaa progressiiviseen asetyylikoliinin vapautumisen estymiseen. Kliiniset merkit ilmenevät 2–3 päivän kuluessa, ja suurin vaikutus näkyy 5–6 viikon kuluessa injektion antamisesta.

Toipuminen i.m.-injektiosta tapahtuu yleensä 12 viikon kuluessa, kun hermopäätteet toipuvat ja kytkeytyvät uudelleen päätelevyihin.

Kliiniset tiedot:

Glabellaariuurteet

537 potilasta, joilla oli kohtalaisia tai syviä otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyviä glabellaariuurteita, on otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin.

VISTABEL-hoito vähensi huomattavasti glabellaariurteiden syvyyttä jopa 4 kuukauden ajan. Tuloksen totesivat tutkijat potilaan rypistäessä otsaansa maksimiin ja potilas, joka arvioi kokonaisuudessaan oman ulkonäkönsä muuttumista otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyvien glabellaariurteiden osalta. Kliinisiin arviointeihin ei sisällynyt psykologisen vaikutuksen objektiivista arviointia. Tutkijat totesivat 30 päivää injektion jälkeen 80 %:lla (325/405) VISTABEL-injektiolla hoidetuista potilaista hyvän hoitovasteen (ei yhtään tai vain lievää uurteiden syvyyttä, kun otsa rypistettiin maksimiin), kun vastaava luku oli 3 % (4/132) plaseboa saaneilla potilailla. Samaan aikaan 89 % (362/405) VISTABEL-injektion saaneista potilaista oli sitä mieltä, että heidän uurteensa olivat madaltuneet kohtalaisesti tai kohtalaista paremmin, kun vastaava luku oli 7 % (9/132) plaseboa saaneilla potilailla.

VISTABEL-hoito vähensi myös merkittävästi glabellaariurteiden syvyyttä levossa. 537:stä tutkimuksen potilaasta 39 %:lla (210/537) oli kohtalaisia tai syviä glabellaariuurteita levossa (15 %:lla ei ollut uurteita lainkaan levossa). VISTABEL-valmistetta saaneista tämän ryhmän potilaista pidettiin 74 % (119/161) hoitoon hyvin reagoivina (ei lainkaan tai vain matalia uurteita) kolmekymmentä päivää injektion jälkeen, kun vastaava luku oli 20 % (10/49) plaseboa saaneilla potilailla.

Yli 65-vuotiaiden VISTABEL-valmistetta saaneiden potilaiden osalta kolmannen vaiheen kliinistä tutkimustietoa on vain vähän. Vain 6,0 % (32/537) koehenkilöistä oli yli 65-vuotiaita, ja hoidon teho oli vähäisempää tässä ikäryhmässä.

Naururyppy

Tutkimukseen otettiin mukaan 1362 potilasta, joilla oli kohtalaisia tai syviä leveimmän hymyn aiheuttamia naururyppyjä (N = 445, tutkimus 191622-098) tai joilla oli myös kohtalaisia tai syviä otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyneitä glabellaariuurteita (N = 917, tutkimus 191622-099).

VISTABEL-hoito vähensi huomattavasti leveimmän hymyn aiheuttamien naururyppyjen syvyyttä lumelääkkeeseen verrattuna kaikkina ajankohtina ($p < 0,001$) jopa 5 kuukauden ajan. Tämä mitattiin niiden potilaiden osuutena, joiden leveimmän hymyn aiheuttamien naururyppyjen vakavuustason

arvioksi annettiin ”ei vakava” tai ”lievä” molemmissa avaintutkimuksissa; päivään 150 asti (tutkimuksen loppu) tutkimuksessa 191622-098 ja päivään 120 asti (ensimmäisen hoitosyklin loppu) tutkimuksessa 191622-099. Sekä tutkijan että potilaan antamissa arvioissa leveimmän hymyn aiheuttamien naururypyjen arvio ”ei vakava” tai ”lievä” saavutettiin potilailla, joiden lähtötason leveimmän hymyn aiheuttamat naururypyt olivat kohtalaisia verrattuna potilaisiin, joiden leveimmän hymyn aiheuttamat naururypyt olivat syviä.

Taulukossa 1 esitetään tulokset yhteenvedon muodossa päivältä 30, joka on ajankohta ensisijaiselle tehokkuuspäätetapahtumalle.

Tutkimukseen 191622-104 (jatkotutkimus tutkimukselle 191622-099) otettiin 101 potilasta, jotka oli aikaisemmin satunnaistettu saamaan lumelääkettä. Potilaiden saama ensimmäinen hoitoannos oli 44 yksikköä. VISTABEL-valmisteella hoidetuilla, ensimmäisen aktiivisen hoidon saaneilla potilailla havaittiin tilastollisesti merkittävä hoitoetu verrattuna lumelääkkeeseen päivän 30 ensisijaisen tehokkuuspäätetapahtuman kohdalla. Hoitovaste oli samankaltainen kuin tutkimuksessa 191622-099 nähty ensimmäisen 44 yksikön kokonaisannoksen antama vaste. Kaikkiaan 123 potilasta sai 44 yksikköä VISTABELia 4 hoitosyklin aikana naururypyjen ja glabellaariuurteiden yhdistelmähoitona.

Taulukko 1. Päivä 30: Leveimmän hymyn aiheuttamien naururypyjen arvio tutkijan ja potilaan mukaan.

- Vastaaajien arviot (prosenttiosuus potilaista, jotka saavuttivat naururypyjen vakavuustason arvion ”ei vakava” tai ”lievä”)

Klininen tutkimus	Annos	VISTABEL	Lumelääke	VISTABEL	Lumelääke
		Tutkijan arvio		Potilaan arvio	
191622-098	24 yksikköä (naururypyt)	66,7 %* (148/222)	6,7 % (15/223)	58,1 %* (129/222)	5,4 % (12/223)
191622-099	24 yksikköä (naururypyt)	54,9 %* (168/306)	3,3 % (10/306)	45,8 %* (140/306)	3,3 % (10/306)
	44 yksikköä (24 yksikköä naururypyt; 20 yksikköä glabellaariurteet)	59,0 %* (180/305)	3,3 % (10/306)	48,5 %* (148/305)	3,3 % (10/306)

*p < 0,001 (VISTABEL verrattuna lumelääkkeeseen)

Potilaiden antamassa arviossa nähtiin parannus VISTABEL-valmisteella (24 yksikköä ja 44 yksikköä) hoidettujen potilaiden leveimmän hymyn aiheuttamissa naururypyissä lähtötasoon nähden verrattuna lumelääkkeeseen päivänä 30 ja kaikkina jokaista hoitosykliä seuraavina ajankohtina molemmissa avaintutkimuksissa (p < 0,001).

VISTABEL-hoito (24 yksikköä) silotti myös merkittävästi levossa näkyvien naururypyjen syvyyttä. 63 prosentilla (330/528) hoitoa saavista potilaista (528) oli myös levossa näkyviä naururypyjä, joiden vakavuus vaihteli syvistä kohtalaisiin lähtötasolla. VISTABEL-valmisteella hoidetuista potilaista 58 prosenttia pidettiin (192/330) hoitoon vastaavina (ei vakava tai lievä) 30 päivää injektion jälkeen verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin 11 % (39/352).

Facial Line Outcomes (FLO-11) -kyselyllä tehdyssä ikää ja viehättävyyttä koskevassa arvioinnissa nähtiin parannus VISTABEL-valmistetta (24 yksikköä ja 44 yksikköä) saaneiden joukossa verrattuna lumelääkkeeseen ensisijaisen päätetapahtuman ajankohtana (päivä 30) (p < 0,001) ja kaikkina sitä seuraavina ajankohtina molemmissa avaintutkimuksissa.

Avaintutkimusten potilaista 3,9 % (53/1362) oli yli 65-vuotiaita. Tutkijan arvioinnin mukaan tämän ikäryhmän potilaiden VISTABEL-valmisteella (24 yksikköä ja 44 yksikköä) saavuttama hoitovaste oli 36 % (päivä 30). Kun analyysit suoritettiin ikäryhmissä ≤ 50 vuotta ja > 50 vuotta, todettiin kummassakin ryhmässä tilastollisesti merkittävä parannus verrattuna lumelääkkeeseen. Tutkijan arvion mukaan VISTABEL-valmisteella (24 yksikköä) saavutettu hoitovaste oli pienempi yli 50-vuotiaiden ikäryhmässä verrattuna ikäryhmään ≤ 50 vuotta (42,0 % ja 71,2 %, vastaavasti).

Leveimmän hymyn aiheuttamiin naururyppyihin annetun VISTABEL-hoidon vaste (60 %) on kaiken kaikkiaan pienempi kuin otsan voimakkaan ryppistyksen seurauksena syntyviin glabellaariuurteisiin annetun hoidon vaste (80 %)

916:lta (517 potilasta annoksella 24 yksikköä ja 399 potilasta annoksella 44 yksikköä) VISTABEL-valmisteella hoidetulta potilaalta analysoitiin vasta-aineen muodostuminen näytteistä. Yhdelläkään potilaalla ei muodostunut neutraloivia vasta-aineita.

Otsarypyt

Tutkimukseen otettiin mukaan 822 potilasta, joilla oli kohtalaisia tai syviä voimakkaan lihassupistuksen aiheuttamia otsaryppyjä ja glabellaariurteita, joko pelkästään (N = 254, tutkimus 191622-142) tai yhdessä kohtalaisten tai syvien leveimmän hymyn aiheuttamien naururyppyjen kanssa (N = 568, tutkimus 191622-143). Potilaat sisällytettiin mukaan kaikkien ensisijaisten ja toissijaisten tehokkuuspäätetapahtumien pääasialliseen tutkimusryhmään. Kliinisessä tutkimuksessa otsaryppyjä hoidettiin glabellaariurteiden kanssa.

Sekä tutkijoiden että potilaiden arvioissa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat VISTABEL-injektoiden jälkeen otsaryppyjen häviämisen täysin tai lievät otsarypyt kulmakarvojen voimakkaan kohottamisen yhteydessä, oli suurempi kuin lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden osuus päivänä 30, joka oli ensisijaisen tehokkuuspäätetapahtuman ajankohta (taulukko 2). Niiden potilaiden osuudet, jotka saavuttivat vähintään yhden asteen kohentumisen otsaryppyjen syvyydessä lähtötilanteeseen nähden levossa ja jotka saavuttivat kasvojen yläosan ryppejen häviämisen täysin tai lievät kasvorypyt voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä, on myös esitetty.

Taulukko 2: Päivä 30: Tutkijan ja potilaan arvio otsaryypyistä ja kasvojen yläosan rypyistä voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä ja levossa

Kliininen tutkimus	Päätetapahtuma	VISTABEL	Lumelääke	VISTABEL	Lumelääke
		Tutkijan arvio		Potilaan arvio	
Tutkimus 191622-142 40 yksikköä (20 yksikköä otsarypyt + 20 yksikköä glabellaariurteet)	Otsarypyt voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä ^a	94,8 % (184/194) p < 0,0005	1,7 % (1/60)	87,6 % (170/194) p < 0,0005	0,0 % (0/60)
	Otsarypyt levossa ^b	86,2 % (162/188) p < 0,0001	22,4 % (13/58)	89,7 % (174/194) p < 0,0001	10,2 % (6/59)
Tutkimus 191622-143 40 yksikköä (20 yksikköä otsarypyt + 20 yksikköä glabellaariurteet)	Otsarypyt voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä ^a	90,5 % (201/222) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	81,5 % (181/222) p < 0,0005	3,6 % (4/111)
	Otsarypyt levossa ^b	84,1 % (185/220) p < 0,0001	15,9 % (17/107)	83,6 % (184/220) p < 0,0001	17,4 % (19/109)
Tutkimus 191622-143 64 yksikköä (20 yksikköä otsarypyt + 20 yksikköä)	Otsarypyt voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä ^a	93,6 % (220/235) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	88,9 % (209/235) p < 0,0005	3,6 % (4/111)

glabellaariuurteet + 24 yksikköä naururypyt)	Kasvojen yläosan rypyt voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä ^c	56,6 % (133/235)	0,9 % (1/111)	ei saatavilla
		p < 0,0001		

^a Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat otsaryppyjen silenemisen kokonaan tai otsaryppyjen lievän syvyyden kulmakarvoja voimakkaasti kohotettaessa

^b Niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni levossa otsaryppyjen syvyydessä vähintään yhden asteen kohentuminen lähtötilanteesta

^c Vasteen saaneiden osuus, kun vasteen määritelmänä on, että sama potilas saavuttaa otsaryppyjen, glabellaariuurteiden ja naururypyt silenemisen kokonaan tai lieväasteiset otsarypyt, glabellaariuurteet ja naururypyt kunkin kasvojen alueen voimakkaan lihassupistuksen yhteydessä

VISTABEL-injektiot vähensivät kulmakarvoja voimakkaasti kohotettaessa syntyvien otsaryppyjen syvyyttä merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna 6 kuukauteen saakka (p < 0,05). Tämä mitattiin niiden potilaiden osuutena, joiden kulmakarvojen voimakkaan kohotuksen seurauksena syntyvien otsaryppyjen syvyyden arvioksi annettiin molemmissa avaintutkimuksissa ”silenneet täysin” tai ”lievä” päivään 150 asti tutkimuksessa 191622-142 (21,6 %:lla VISTABEL-hoitoa saaneista, 0 %:lla lumelääkettä saaneista) ja päivään 180 asti tutkimuksessa 191622-143 (6,8 %:lla VISTABEL-hoitoa saaneista, 0 %:lla lumelääkettä saaneista).

Kun kaikkia kolmea aluetta hoidettiin samanaikaisesti tutkimuksessa 191622-143 (VISTABEL-hoitoa 64 yksikköä saanut ryhmä), VISTABEL-injektiot vähensivät merkittävästi glabellaariuurteiden syvyyttä 6 kuukauteen saakka (5,5 %:lla VISTABEL-hoitoa saaneista, 0 %:lla lumelääkettä saaneista), silmäkulman sivun juonteiden syvyyttä 6 kuukauteen saakka (3,4 %:lla VISTABEL-hoitoa saaneista, 0 %:lla lumelääkettä saaneista) ja otsaryppyjen syvyyttä 6 kuukauteen saakka (9,4 %:lla VISTABEL-hoitoa saaneista, 0 %:lla lumelääkettä saaneista).

Yhteensä 116 potilasta sai yhden vuoden aikana kolme hoitosykliä, joissa annettiin 40 yksikköä VISTABEL-valmistetta (20 yksikköä otsaryppyihin ja 20 yksikköä glabellaariurteisiin), ja 150 potilasta sai yhden vuoden aikana kolme hoitosykliä, joissa annettiin 64 yksikköä VISTABEL-valmistetta (20 yksikköä otsaryppyihin, 20 yksikköä glabellaariurteisiin ja 24 yksikköä naururypytihin). Otsaryppyjen syvyyden vähentymisenä ilmenevän vasteen määrä oli samanlainen kaikkien hoitosyklien aikana.

FLO-11-kyselyssä havaittiin kohentumista potilaiden raportoimissa kokemuksissa siitä, miten häiritsevinä koettiin otsarypyt, varsinaista ikää vanhemmalta näyttäminen ja viehättävyys; kohentumista havaittiin merkittävästi (p < 0,001) useammin 40 yksikköä VISTABEL-hoitoa saaneilla (20 yksikköä otsaryppyihin, 20 yksikköä glabellaariurteisiin) ja 64 yksikköä VISTABEL-hoitoa saaneilla (20 yksikköä otsaryppyihin, 20 yksikköä glabellaariurteisiin ja 24 yksikköä naururypytihin) kuin lumelääkettä saaneilla tutkimuksen 191622-142 ja tutkimuksen 191622-143 ensisijaisen päätetapahtuman ajankohtana (päivä 30).

Facial Lines Satisfaction Questionnaire (FLSQ) -kyselyssä 78,1 % (150/192) potilaista tutkimuksessa 191622-142 ja 62,7 % (138/220) tutkimuksessa 191622-143 ilmoitti ulkonäköön liittyvien ja psyykkisten vaikutusten kohentuneen (perustuu kysymyksiin, jotka liittyvät itsensä vanhemmaksi tuntemiseen, negatiiviseen itsetuntoon, väsyneeltä näyttämiseen, tyytymättömyyden tuntemuksiin ja vihaiselta näyttämiseen), kun VISTABEL-hoitoa annettiin 40 yksikköä (20 yksikköä otsaryppyihin, 20 yksikköä glabellaariurteisiin). Lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla osuus oli 19,0 % (11/58) tutkimuksessa 191622-142 ja 18,9 % (21/111) tutkimuksessa 191622-143 päivänä 30 (kummassakin tutkimuksessa p < 0,0001).

Samassa FLSQ-kyselyssä 90,2 % (174/193) potilaista tutkimuksessa 191622-142 ja 79,2 % (175/221, 40 yksikköä) tai 86,4 % (203/235, 64 yksikköä) tutkimuksessa 191622-143 ilmoitti olevansa ”erittäin tyytyväinen” / ”enimmäkseen tyytyväinen” 40 yksikön tai 64 yksikön VISTABEL-hoitoon lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (1,7 % [1/58] tutkimuksessa 191622-142 ja 3,6 %

[4/110] tutkimuksessa 191622-143) ensisijaisen päätetapahtuman ajankohtana (päivä 60) (kummassakin tutkimuksessa $p < 0,0001$).

Avaintutkimusten potilaista 3,7 % (22/587) oli yli 65-vuotiaita. Tutkijan arvion mukaan tämän ikäryhmän potilaiden saavuttama hoitovaste oli 86,7 % (13/15) (päivä 30) VISTABEL-valmisteella ja 28,6 % (2/7) lumelääkkeellä. Vasteen saaneiden määrät tässä VISTABEL-hoitoa saaneessa alaryhmässä olivat samanlaiset kuin kokonaispopulaatiossa, mutta tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu ja vertailuja on vaikea tehdä lumelääkkeeseen verrattuna potilaiden pienestä lukumäärästä johtuen.

5.2 Farmakokineetiikka

a) Vaikuttavan aineen yleiset ominaisuudet:

Rotilla tehdyt jakautumistutkimukset osoittavat ¹²⁵I-botuliini-neurotoksiinin A kompleksin leviävän hitaasti gastrocnemius-lihakseen injektion antamisen jälkeen, mitä seuraa nopea systeeminen metabolia ja eliminaatio virtsaan kautta. Radioaktiivisesti merkityn materiaalin puoliintumisaika oli noin 10 tuntia. Injektiokohdassa radioaktiivisuus sitoutui suuriin proteiinimolekyyleihin, kun taas plasmassa se sitoutui pieniin molekyyleihin, mikä viittaa substraatin nopeaan systeemiseen metaboliaan. Vuorokauden kuluessa annosta 60 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Toksiini metaboloituu luultavasti proteaasien vaikutuksesta, ja molekyylikomponentit kierrättyvät normaalien metaboliareittien kautta.

Valmisteen erityisluonteen takia sillä ei ole tehty tavanomaisia vaikuttavan aineen imeytymis-, jakautumis-, biotransformaatio- ja eliminaatiotutkimuksia (ADME).

b) Ominaisuudet potilaissa:

Terapeuttisina annoksina annetun VISTABEL-injektion systeemisen jakautumisen katsotaan olevan vähäistä. Yksisäikeiseen elektromyografi-teknikkaan perustuneet kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet lisääntyntä sähköfysiologista neuromuskulaarista aktiviteettia injektiokohdasta distaalisesti sijaitsevilla lihaksilla, ilman siihen liittyviä kliinisiä merkkejä tai oireita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistutkimuksissa hiirillä, rotilla ja kaneilla todettiin embryotoksisuutta (viivästynyt luutumisen ja alentunut sikiön paino) suurilla annoksilla käytettäessä. Näillä lajeilla ei todettu viitteitä teratogeenisuudesta. Rotilla ilmeni haittavaikutuksia urosten hedelmällisyyteen sekä naaraiden estruskiertoon ja hedelmällisyyteen vain suurilla annoksilla käytettäessä.

Tutkimuksissa, jotka koskivat akuuttia toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, paikallista siedettävyyttä, mutageenisuutta, antigeenisuutta ja yhteensopivuutta veren kanssa, ei ilmennyt epätavallisia paikallisia tai systeemisiä haittavaikutuksia kliinisesti asianmukaisilla annoksilla käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini
Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden

lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Lirottamisen jälkeen valmiste suositellaan käytettäväksi välittömästi. Kemiällisen ja fysikaalisen käytön aikaisen säilyvyyden on kuitenkin osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C – 8 °C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Käyttökuntoon saatetun liuksen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Jauhe injektio-pullossa (tyypin I lasia), joka on suljettu (klorobutyyli)kumitulpalla ja alumiinitivisteellä.

50 Allergan-yksikköä tyypin A botuliinitoksiinia/injektio-pullo. Yhden tai kahden injektio-pullon pakkaus;

100 Allergan-yksikköä tyypin A botuliinitoksiinia/injektio-pullo. Yhden tai kahden injektio-pullon pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöliuksen valmistuksessa on noudatettava huolellisuutta varsinkin aseptisuuden suhteen. VISTABEL on liuotettava steriiliin säilytysaineettomaan keittosuolaliukseen (injektioihin tarkoitettuun 0,9 % natriumkloridiliukseen). Alla olevan laimennustaulukon mukainen määrä steriiliä säilytysaineetonta keittosuolaliusta (injektioihin tarkoitettua 0,9 % natriumkloridiliusta) on vedettävä ruiskuun, jolloin saadaan käyttöliuos, jonka pitoisuus on 4 yksikköä/0,1 ml.

Injektio-pullon koko	Lisätyn liuottimen määrä (steriiliä säilytysaineetonta keittosuolaliusta [injektioihin tarkoitettua 0,9 % natriumkloridiliusta])	Saatava annos (yksikköjä 0,1 ml kohti)
50 yksikön	1,25 ml	4,0 yksikköä
100 yksikön	2,5 ml	4,0 yksikköä

Kumikorkin keskiosa on puhdistettava sprillä.

VISTABEL-valmisteen denaturaation välttämiseksi liuos valmistetaan ruiskuttamalla liuotin hitaasti injektio-pulloon ja pyörittämällä injektio-pulloa varovasti välttämällä kuplien muodostumista. Injektio-pullo on hävitettävä, jos alipaine ei vedä liuotinta injektio-pulloon. Valmis liuos on tarkastettava silmämäärin ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkas, väritön tai kellertävä, eikä sisällä hiukkasia.

Yksittäistä VISTABEL-injektio-pulloa saa ehdottomasti käyttää vain yhden ainoan potilaan hoitoon ja vain yhden hoitokerran aikana.

Injektio-pullojen, ruisku- ja käytettyjen materiaalien turvallinen hävittäminen:

Välittömästi käytön jälkeen ja ennen hävittämistä käyttämätön liuotettu injektio-pullossa ja/tai ruiskussa oleva VISTABEL-liuos on inaktivoitava 2 ml:lla laimennettua 0,5 % tai 1 %

natriumhypokloriittiliuosta ja hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti. Käytettyjä injektiopulloja, ruiskuja ja materiaaleja ei pidä tyhjentää, vaan ne on vietävä niille tarkoitettuihin säiliöihin ja hävitettävä ongelmajätteenä paikallisten määräysten mukaisesti.

Toimintasuositukset vaaratilanteissa botuliinitoksiinia käsiteltäessä.

Jos valmistetta käsiteltäessä tapahtuu onnettomuus, joko sen ollessa vakuumikuivatussa tai liuotetussa muodossaan, on ryhdyttävä seuraaviin toimenpiteisiin:

- Toksiini on hyvin herkkä lämmölle ja tietyille kemiallisille aineille.
- Roiskeet on pyyhittävä pois joko imukykyisellä kankaalla, joka on kostutettu natriumhypokloriittiliuoksella (kloorausliuoksella) vakuumikuivatun tuotteen ollessa kyseessä tai kuivalla imukykyisellä kankaalla valmiin liuoksen ollessa kyseessä.
- Pinnat, joille on joutunut toksiinia, on puhdistettava imukykyisellä kankaalla, joka on kyllästetty natriumhypokloriittiliuoksella (kloorausliuoksella), minkä jälkeen pinta kuivataan.
- Jos injektiopullo rikkoutuu, kerää varovasti lasinsirut ja toimi edellä annettujen ohjeiden mukaisesti välttämällä ihon rikkoutumista.
- Pese mahdolliset roiskeet natriumhypokloriittiliuoksella ja huuhtelee sitten perusteellisesti runsaalla vedellä.
- Jos valmistetta joutuu silmiin, huuhtelee silmät perusteellisesti runsaalla vedellä tai silmähuuhteluliuoksella.
- Jos käyttäjä loukkaa itsensä (viilto- tai pistohaava) valmistetta käsitellessään, toimi edellä esitettyjen ohjeiden mukaan annosmäärä huomioon ottaen.

Tätä käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjetta on noudatettava tarkasti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Oy
Veturitie 11 T 132
00520 Helsinki
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20022

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.5.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VISTABEL, 4 Allergan-enheter/0,1 ml, pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Botulinumtoxin typ A¹4 Allergan-enheter per 0,1 ml färdigblandad lösning.

¹ från *Clostridium botulinum*

Allergan-enheter är inte utbytbara mellan olika botulinumtoxinprodukter.

Injektionsflaska med 50 enheter.

Injektionsflaska med 100 enheter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning

Vitt pulver.

VISTABEL ser ut som en tunn vit fällning och kan vara svår att se i botten på injektionsflaskan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

VISTABEL används för tillfällig förbättring av:

- måttliga till uttalade vertikala rynkor mellan ögonbrynen som uppkommer vid maximal rynkning av pannan (glabellaveck) och/eller
- måttliga till uttalade rynkor i ögats utkanter som uppkommer vid maximalt leende (kråksparkar/skrattrynkor) och/eller
- måttliga till uttalade pannrynkor som uppkommer vid maximalt höjda ögonbryn,

då ansiktsrynornas omfattning har en betydande psykologisk påverkan på vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Läs de specifika rekommendationerna för varje indikation som beskrivs nedan.

Botulinumtoxin-enheter är inte utbytbara från en produkt till en annan. Rekommenderade doser i Allergan-enheter skiljer sig från andra botulinumtoxin-produkter.

Äldre patienter

Det finns begränsade data från kliniska fas 3-studier med VISTABEL till patienter över 65 år (se 5.1). Ingen speciell dosjustering är nödvändig för användning hos äldre.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för VISTABEL vid behandling av glabellaveck som uppkommer vid maximal rynkning av pannan och kråksparkar som uppkommer vid maximalt leende eller pannrynkor som uppkommer vid maximalt höjda ögonbryn har inte visats hos personer under 18 år. Användning av VISTABEL rekommenderas inte till personer under 18 år (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

VISTABEL ska endast ges av de läkare som har särskild kompetens och kunskap om behandlingen och användning av erforderlig utrustning.

Efter beredning får VISTABEL endast användas till ett behandlingstillfälle per patient. Överbliven oanvänd produkt ska destrueras enligt beskrivningen i avsnitt 6.6. Särskilda försiktighetsåtgärder bör vidtas vid såväl beredning och administrering som vid inaktivering och destruktion av återstående oanvänd lösning (se avsnitt 4.4 och 6.6).

Rekommenderad injektionsvolym för varje injektion i muskulatur är 0,1 ml. Se även utspädningstabell i avsnitt 6.6.

För anvisningar om användning, hantering och destruktion av flaskor, se avsnitt 6.6.

Försiktighet ska iakttas så att VISTABEL inte injiceras i ett blodkärl då det injiceras i de vertikala rynkorna mellan ögonbrynen som uppkommer vid maximal rynkning av pannan, (även kallade ”glabellaveck”), i rynkor i ögats utkanter som uppkommer vid maximalt leende (även kallade ”kråksparkar”) eller i pannrynkor som uppkommer vid maximalt höjda ögonbryn, se avsnitt 4.4.

Behandlingen ska inte ges oftare än var tredje månad.

Administreringsanvisningar för glabellaveck som uppkommer vid maximal rynkning av pannan:

Färdigberedd VISTABEL (50 enheter/1,25 ml eller 100 enheter/2,5 ml) injiceras med en steril 30 gauge-nål. 0,1 ml (4 enheter) administreras på vart och ett av de fem injektionsställena (se bild 1): två i vardera korrugatormuskeln och en i procerusmuskeln, vilket ger en totaldos på 20 enheter.

Före injektion placera tummen eller pekfingret med ett fast tryck under kanten av ögonhålan för att undvika extravasering under kanten. Nålen ska riktas uppåt och mot medellinjen under injektionen. För att minska risken för ögonlocksptos får den högsta dosen på 4 enheter för varje injektionsställe samt antalet injektionsställen inte överskridas. Dessutom ska injektioner nära muskeln som lyfter ögonlocket (levator palpebrae superior) undvikas, särskilt hos patienter med stora muskler som sänker ögonbrynen (depressor supercilii). Injektioner i korrugatormuskeln ska placeras centralt i muskeln, med ett avstånd på minst 1 cm ovanför ögonbrynsbågarna.

Bild 1:



Förbättring av glabellaveck som uppkommer vid maximal rynkning av pannan sker vanligen inom en vecka efter behandlingen. Effekten har visat sig kvarstå upp till fyra månader efter injektionen.

Administreringsanvisningar för kråksparkar som uppkommer vid maximalt leende:

Färdigberedd VISTABEL (50 enheter/1,25 ml eller 100 enheter/2,5 ml) injiceras med en steril 30 gauge-nål. 0,1 ml (4 enheter) administreras på vart och ett av de tre injektionsställena (totalt 6 injektionsställen) i ögats laterala ringmuskel (m. orbicularis oculi), vilket ger en totaldos på 24 enheter i en totalvolym på 0,6 ml (12 enheter per sida).

För att minska risken för ögonlocksptos får den högsta dosen på 4 enheter för varje injektionsställe samt antalet injektionsställen inte överskridas. Dessutom ska injektionerna göras temporalt om den orbitala kanten så att ett säkerhetsavstånd från den muskel som kontrollerar höjning av ögonlocket upprättbehålls.

Injektioner ska ges med nålspetsen vinklad uppåt och riktad bort från ögat. Den första injektionen (A) ska göras cirka 1,5 till 2,0 cm temporalt om laterala kantus och precis temporalt om ögonhålans kant. Om rynkorna i kråksparksområdet befinner sig ovanför och under laterala kantus, ska injektionen placeras enligt bild 2. Om rynkorna i kråksparksområdet däremot främst befinner sig under laterala kantus ska injektionen placeras enligt bild 3.

Bild 2:

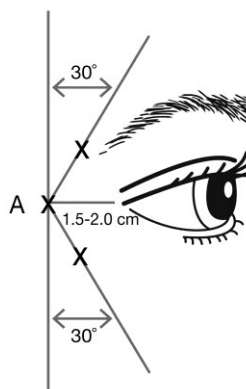
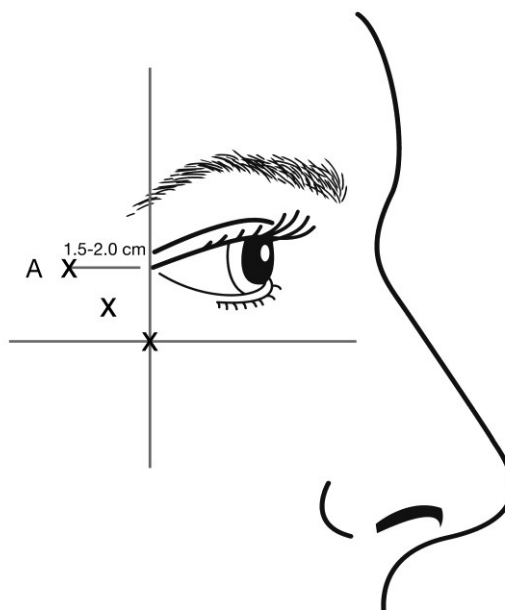


Bild 3:



För samtidig behandling av glabellaveck som uppkommer vid maximal rynkning av pannan är dosen 24 enheter för kråksparkar som uppkommer vid maximalt leende och 20 enheter för glabellaveck (se Administeringsanvisningar för glabellaveck samt bild 1), vilket ger en totaldos på 44 enheter i en totalvolym på 1,1 ml.

Enligt de kliniska prövarnas bedömning sågs en förbättring av rynkdjupet i kråksparkar som uppkommer vid maximalt leende inom en vecka efter behandlingen. Medianvärdet för hur länge effekten efter injektion kvarstod var fyra månader.

Administeringsanvisningar för pannrynkor som uppkommer vid maximalt höjda ögonbryn:

Färdigberedd VISTABEL (50 enheter/1,25 ml eller 100 enheter/2,5 ml) injiceras med en steril 30 gauge-nål. 0,1 ml (4 enheter) administreras på vart och ett av de fem injektionsställena i frontalmuskeln, vilket ger en totaldos på 20 enheter i en totalvolym på 0,5 ml (se bild 4).

Den totala dosen vid behandling av pannrynkor (20 enheter) i samband med glabellaveck (20 enheter) är 40 enheter/1,0 ml.

För att lokalisera lämpliga injektionsställen i frontalmuskeln måste en bedömning göras av storleken på patientens panna i förhållande till hur frontalmuskelnns aktivitet fördelas.

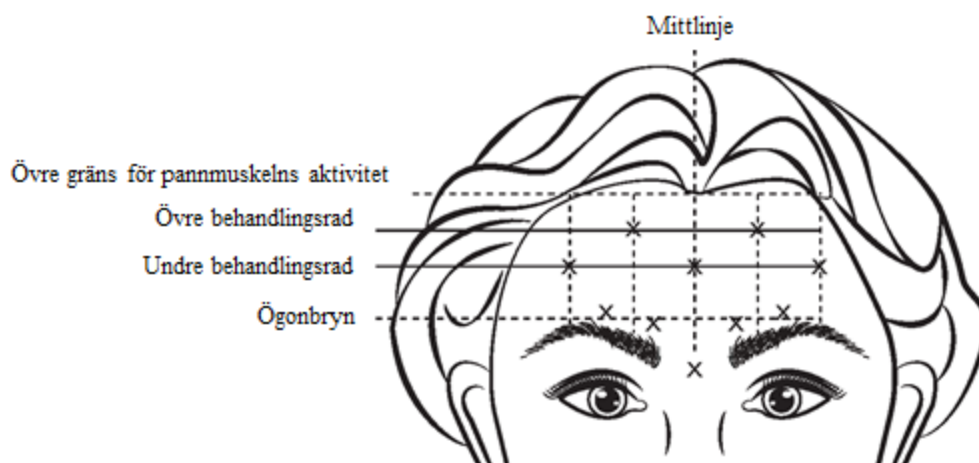
Följande horisontella behandlingsrader lokaliseras genom lätt palpation av pannan i vila och vid maximal höjning av ögonbrynen:

- Övre gräns för frontalmuskelnns aktivitet: cirka 1 cm ovanför det översta pannvecket.
- Undre behandlingsrad: mittemellan den övre gränsen för frontalmuskelnns aktivitet och ögonbrynet, minst 2 cm ovanför ögonbrynet.
- Övre behandlingsrad: mittemellan den övre gränsen för frontalmuskelnns aktivitet och den undre behandlingsraden

De 5 injektionerna ges i skärningspunkterna mellan de horisontella behandlingsraderna och följande vertikala orienteringspunkter:

- På den undre behandlingsraden vid ansiktets mittlinje, och 0,5 - 1,5 cm medialt om den palperade linea temporalis; upprepa på andra sidan.
- På den övre behandlingsraden mittemellan den laterala och den mediala punkten på den undre behandlingsraden; upprepa på andra sidan.

Bild 4:



Förbättring av pannrynkor som uppkommer vid maximal höjning av ögonbrynen sker vanligen inom en vecka efter behandlingen. Effekten har visat sig kvarstå upp till 4 månader efter injektionen.

För samtidig behandling tillsammans med glabellaveck och kråksparkar är den totala dosen 64 enheter bestående av 20 enheter för pannrynkor, 20 enheter för glabellaveck (se Administreringsanvisningar för glabellaveck samt bild 1) och 24 enheter för kråksparkar (se Administreringsanvisningar för kråksparkar samt bilderna 2 och 3).

Allmän information

Vid behandlingssvikt efter den första behandlingen, det vill säga att det inte skett betydande förbättring jämfört med utgångsläget en månad efter injektionen, bör följande åtgärder övervägas:

- Analys av orsakerna till misslyckandet, t.ex. injektion i fel muskler, injektionsteknik, utveckling av toxinneutraliserande antikroppar, otillräcklig dos
- Förnyad bedömning av lämpligheten att behandla med botulinumtoxin typ A

Om inga biverkningar av den första behandlingsomgången uppstod kan en andra behandlingsomgång inledas. Det ska vara minst tre månaders mellanrum mellan de två behandlingsomgångarna.

I händelse av en otillräcklig dos vid behandling av glabellaveck som uppkommer vid maximal rynkning av pannan kan en andra behandling inledas genom att justera den totala dosen upp till 40 eller 50 enheter. Hänsyn ska tas till analys av tidigare misslyckad behandling.

Effektiviteten och säkerheten vid upprepade injektioner av VISTABEL utöver 12 månader har inte utvärderats.

4.3 Kontraindikationer

VISTABEL är kontraindicerat:

- vid känd överkänslighet mot botulinumtoxin typ A eller mot något hjälpämne
- vid myasthenia gravis eller Eaton-Lamberts syndrom
- vid infektion vid det planerade injektionsstället.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda försiktighetsåtgärder bör vidtas vid såväl beredning och administrering som vid inaktivering och destruktion av återstående oanvänd lösning (se avsnitt 4.2 och 6.6).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Den aktuella anatomin och varje ändring av anatomin genom tidigare kirurgiska ingrepp måste vara känd före administrering av VISTABEL och injektion i känsliga anatomiska strukturer ska undvikas.

Rekommenderad dos och administreringsfrekvens för VISTABEL bör inte överskridas.

I sällsynta fall kan en anafylaktisk reaktion förekomma efter injektion av botulinumtoxin. Adrenalin eller andra åtgärder mot anafylaktiska reaktioner ska därför finnas tillgängliga.

Patienter med okända neuromuskulära störningar kan ha en ökad risk för kliniskt signifikanta systemiska effekter inklusive svår dysfagi och andningspåverkan vid normala doser av botulinumtoxin typ A. I några av dessa fall har dysfagi varat i flera månader och krävt insättning av sondmatning (se avsnitt 4.3).

Försiktighet bör även iaktas när VISTABEL används vid behandling av patienter med amyotrofisk lateralskleros (ALS) eller med perifera neuromuskulära störningar.

Biverkningar som möjligen har ett samband med spridning av toxin från administreringsstället har rapporterats i mycket sällsynta fall med botulinumtoxin (se avsnitt 4.8). Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan uppleva en påtaglig muskelsvaghet. Svälj- och andningssvårigheter är allvarliga och kan ha dödlig utgång. Injektion med VISTABEL rekommenderas inte till patienter med dysfagi och aspiration i anamnesen.

Patienter eller vårdgivare ska rådats att omedelbart söka läkarvård om sväljningssvårigheter, tal- eller andningssvårigheter uppträder.

Alltför tät eller onormalt hög dosering kan öka risken för antikroppsbildning. Antikroppsbildning kan leda till att behandling med botulinumtoxin typ A misslyckas även för andra indikationer.

Som vid alla typer av injektionsprocedurer har injektionen förknippats med lokal smärta, inflammation, parestesi, hypoestesi, ömhet, svullnad/ödem, erytem, lokal infektion, blödning och/eller blåmärken. Nårelaterad smärta och/eller oro kan resultera i vasovagal respons, inklusive övergående symtomatisk hypotension och synkopé.

Försiktighet bör iaktas om VISTABEL används på ett injektionsställe med pågående inflammation eller när uttalad svaghet eller atrofi föreligger i den utvalda muskeln.

Försiktighet bör iaktas för att se till att VISTABEL inte injiceras i ett blodkärl när det injiceras i glabellavecken som uppkommer vid maximal rynkning av pannan, i kråksparkarna som uppkommer vid maximalt leende eller i pannrynkorna som uppkommer vid maximalt höjda ögonbryn, se avsnitt 4.2.

Det finns en risk för ögonlocksptos efter behandling. Se avsnitt 4.2 för administreringsanvisningar om hur denna risk minimeras.

Användning av VISTABEL rekommenderas inte till individer under 18 år. Det finns begränsade data från kliniska fas 3-studier med VISTABEL till patienter över 65 år.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Teoretiskt kan effekten av botulinumtoxin potentiellas av aminoglykosidantibiotika eller spektinomycin, eller andra läkemedel som interfererar med neuromuskulär överföring (t.ex. neuromuskulärt blockerande medel).

Effekten av samtidig administrering, eller administrering inom flera månader efter varandra, av olika serotyper botulinumneurotoxin är okänd. Överdriven neuromuskulär svaghet kan förvärras genom administrering av ett annat botulinumtoxin innan effekten av den tidigare dosen botulinumtoxin avklingat.

Inga särskilda tester har utförts för att ta reda på om preparatet kliniskt interagerar med andra läkemedel. Inga andra interaktioner av klinisk betydelse har rapporterats för denna indikation.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data över användning av botulinumtoxin typ A till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människan är okänd. Användning av VISTABEL rekommenderas inte under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns ingen information om huruvida VISTABEL passerar över i bröstmjölken. Användning av VISTABEL under amningsperioden kan inte rekommenderas.

Fertilitet

Det finns inte tillräckliga data om effekter på fertilitet vid användning av botulinumtoxin typ A hos kvinnor i fertil ålder. Studier på han- och honråttor har visat minskad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. VISTABEL kan dock orsaka asteni, muskelsvaghet, yrsel och synstörningar, vilket skulle kunna påverka körförmågan och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Allmänt

I kontrollerade kliniska studier av glabellaveck som uppkommer vid maximal rynkning av pannan rapporterades biverkningar som av kliniska prövare ansågs vara relaterade till behandling med VISTABEL hos 23,5 % av patienterna (placebo: 19,2 %). Under behandlingscykel 1 i de pivotala kontrollerade kliniska studierna av kråksparkar som uppkommer vid maximalt leende rapporterades biverkningar hos 7,6 % (som behandlades med 24 enheter enbart för kråksparkar) och hos 6,2 % (som

behandlades med 44 enheter: 24 enheter för kråksparkar samtidigt som 20 enheter för glabellaveck) av patienterna jämfört med 4,5 % för placebo.

Under behandlingscykel 1 i kliniska studier av pannrynkor som uppkommer vid maximalt höjda ögonbryn, rapporterades biverkningar som ansågs vara relaterade till VISTABEL hos 20,6 % av patienterna som behandlats med 40 enheter (20 enheter i pannan och 20 enheter i glabellaområdet), och hos 14,3 % av patienterna som behandlats med 64 enheter (20 enheter i frontalmuskeln med 20 enheter i glabellaområdet samt 24 enheter i kråksparksområdena), jämfört med 8,9 % av patienterna som fick placebo.

Biverkningarna kan bero på själva behandlingen, injektionstekniken eller båda delar. I allmänhet uppträder biverkningar inom de första dagarna efter en injektion och är av övergående art. De flesta biverkningar som rapporterats har varit av mild eller måttlig svårighetsgrad.

Den förväntade farmakologiska effekten av botulinumtoxin är lokal muskelsvaghet. Svaghet hos närliggande muskler och/eller muskler avlägset från injektionsstället har emellertid rapporterats. Blefaroptos, som kan ha ett samband med injektionsteknik, är förenlig med den farmakologiska verkan för VISTABEL. Som kan förväntas vid alla typer av injektioner kan själva sticket medföra smärta/en brännande eller stickande känsla, svullnad och/eller blåmärken. Feber och influensasymtom har också rapporterats efter injektion av botulinumtoxin.

b) Biverkningar - frekvens

Biverkningarna är klassificerade enligt systemorganklass och frekvens och definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Glabellaveck

Följande biverkningar rapporterades i de dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studierna efter injektion med VISTABEL 20 enheter enbart för glabellaveck:

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Oro	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, parestesi	Vanliga
	Yrsel	Mindre vanliga
Ögon	Ögonlocksptos	Vanliga
	Blefarit, ögonsmärta, synrubbningar (inklusive dimsyn)	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
	Muntorrhet	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Erytem, stramande hud	Vanliga
	Ödem (ansikte, ögonlock, kring ögonhålorna), ljuskänslighetsreaktioner, pruritus, torr hud	Mindre vanliga
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Lokal muskelförsvagning	Vanliga
	Muskelryckningar, Mefistotecken (lateral höjning av ögonbryn)	Mindre vanliga
	Smärta i ansiktet, ödem vid injektionsstället, ekkymos,	Vanliga

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	smärta vid injektionsstället, irritation vid injektionsstället	
	Influensasymptom, asteni, feber	Mindre vanliga

Kräksparkar med eller utan glabellaveck

Följande biverkningar rapporterades i de dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studierna efter injektion med VISTABEL (för kräksparkar med eller utan glabellaveck):

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
Ögon	Ögonlocksödem	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Hematom vid injektionsstället*	Vanliga
	Blödning vid injektionsstället*	Mindre vanliga
	Smärta vid injektionsstället*	Mindre vanliga
	Parestesier vid injektionsstället	Mindre vanliga

*procedurrelaterade biverkningar

Pannrynkor och glabellaveck med eller utan kräksparkar

Följande biverkningar rapporterades i de dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studierna efter injektion med VISTABEL (för samtidig behandling av pannrynkor och glabellaveck med eller utan kräksparkar):

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
Ögon	Ögonlocksptos ¹	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Stramande hud	Vanliga
	Ögonbrynsptos ²	Vanliga
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mefisto-tecken (lateral höjning av ögonbryn)	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Blåmärke vid injektionsstället*	Vanliga
	Hematom vid injektionsstället*	Vanliga
	Smärta vid injektionsstället*	Mindre vanliga

¹Mediantiden till utveckling av ögonlocksptos var 9 dagar efter behandling

²Mediantiden till utveckling av ögonbrynsptos var 5 dagar efter behandling

*procedurrelaterade biverkningar

Ingen förändring av den totala säkerhetsprofilen sågs efter upprepad dosering.

c) Information tillkommen efter att läke medlet börjat marknadsföras (ingen känd frekvens)

Följande biverkningar och medicinskt relevanta oönskade händelser har rapporterats sedan läkemedlet började marknadsföras för behandling av glabellaveck, kräksparkar och andra kliniska indikationer:

Systemorganklass	Biverkning
Immunsystemet	Anafylaxi, angioödem, serumsjuka, urtikaria
Metabolism och nutrition	Anorexi
Centrala och perifera nervsystemet	Brakial plexopati, dysfoni, dysartri, facialispares, hypestesi, muskelsvaghet, myasthenia gravis, perifer neuropati, parestesi, radikulopati, synkopé, ansiktsförlamning
Ögon	Trångvinkelglaukom (för behandling av blefarospasm), ögonlocksptos, lagoftalmi, strabism, dimsyn, synstörningar, torra ögon, ögonlocksödem

Öron och balansorgan	Hypoakusi, tinnitus, vertigo
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Aspirationspneumoni, dyspné, bronkospasm, andningsdepression, andningsstillestånd
Magtarmkanalen	Buksmärta, diarré, muntorrhet, dysfagi, illamående och kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, ögonbrynsptos, psoriasisliknande dermatit, erythema multiforme, hyperhidros, madarosis, pruritus, utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet, myalgi, lokala muskelryckningar/ofrivilliga muskelsammandragningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Denervering/atrofi, sjukdomskänsla, pyrexia

Biverkningar som möjligen har ett samband med spridning av toxin från administreringsstället har rapporterats i mycket sällsynta fall med botulinumtoxin (t.ex. muskelsvaghet, dysfagi, förstoppning eller aspirationspneumoni, som kan ha dödlig utgång) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan)::

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av VISTABEL är en relativ term och är beroende av dos, injektionsställe och underliggande vävnadsegenskaper. Inga fall av systemisk toxicitet som ett resultat av oavsiktlig injektion av botulinumtoxin typ A har rapporterats. Överskridande doser kan ge lokal eller avlägsen, generell och uttalad paralyt. Det har inte rapporterats några fall av intag (förtäring) av botulinumtoxin typ A.

Tecken på överdoser visar sig inte direkt efter injektionen. Om oavsiktlig injektion eller intag av preparatet skett bör patienten hållas under klinisk uppsikt i åtskilliga dagar för att upptäcka tecken och symptom på allmän svaghet eller muskelförlamning. För patienter som uppvisar symptom på botulinumtoxin typ A-förgiftning (allmän svaghet, ptos, diplopi, svårigheter att svälja och talrubningar, eller pares av andningsmuskulaturen) bör inläggning på sjukhus övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappande, perifert verkande medel

ATC-kod: M03AX01

Botulinumtoxin typ A (*Clostridium botulinum* neurotoxin) blockerar perifer acetylkolinfrisättning vid presynaptiska kolinerga nervterminaler genom att klyva SNAP-25, ett protein nödvändigt för lyckad dockning och frisättning av acetylkolin från vesikler belägna inom nervändsluten. Detta leder till denervation av muskeln och således till förlamning.

Efter injektionen sker initialt en snabb bindning med hög affinitet av toxin till speciella receptorer på cellens yta. Detta följs av transport av toxinet genom plasmamembranet med hjälp av receptormedierad endocytos. Slutligen frigörs toxinet i cytosolen, vilket leder till progressiv blockering av acetylcolinfrisättningen. Klinisk effekt visar sig inom 2–3 dagar, med maximal effekt inom 5–6 veckor efter injektionen.

Återgång till normal impulsöverföring sker vanligen inom 12 veckor efter injektionen när nervterminalerna återigen får kontakt med muskeländplattorna.

Kliniska data:

Glabellaveck

537 patienter med måttliga till uttalade glabellaveck som uppkommer vid maximal rynkning av pannan har inkluderats i de kliniska studierna.

Injektioner med VISTABEL reducerade betydligt glabellaveckens djup i upp till fyra månader, mätt genom ansvarig prövares bedömning av glabellaveckens djup vid maximal rynkning av pannan och genom patientens egen bedömning av förändring av hans/hennes glabellaveck som uppkommer vid maximal rynkning av pannan. Inte i någon av de kliniska studierna ingick en objektiv bedömning av den psykologiska betydelsen. Trettio dagar efter injektionen uppskattade prövarna att 80 % (325/405) av patienterna som behandlats med VISTABEL hade svarat på behandlingen (inga eller svagt synliga rynkor vid maximal rynkning av pannan), jämfört med 3 % (4/132) av de patienter som fått placebo. Vid samma tidpunkt ansåg 89 % (362/405) av patienterna som behandlats med VISTABEL att det hade skett en måttlig eller större förbättring, jämfört med 7 % (9/132) av de patienter som erhållit placebo.

VISTABEL-injektioner minskade också väsentligt glabellavecken i vila. Av de 537 patienter som deltog hade 39 % (210/537) måttliga till djupa glabellaveck mellan ögonbrynen vid vila (15 % hade inga rynkor vid vila). Av dessa uppskattades 74 % (119/161) av patienterna som behandlats med VISTABEL ha svarat bra på behandlingen (inga eller lätta rynkor) trettio dagar efter injektionen, jämfört med 20 % (10/49) av de patienter som fått placebo.

Det finns begränsade data från kliniska fas 3-studier med VISTABEL till patienter över 65 år. Endast 6,0 % (32/537) av patienterna var över 65 år och uppnådd effekt var lägre i denna population.

Kråksparkar

I 362 patienter med måttliga till uttalade kråksparkar som uppkommer vid maximalt leende, antingen enbart (N = 445, studie 191622-098) eller även med måttliga till uttalade glabellaveck som uppkommer vid maximal rynkning av pannan (N = 917, studie 191622-099) ingick i studien.

VISTABEL-injektioner minskade signifikant kråksparkarnas rynkdjup vid maximalt leende jämfört med placebo vid samtliga tidpunkter ($p < 0,001$) vid upp till 5 månader. Detta mättes som andelen patienter som upplevde inga eller lätta rynkor vid maximalt leende i de pivotala studierna; fram till dag 150 (slutet av studien) i studie 191622-098 och dag 120 (slutet av den första behandlingscykeln i studie 191622-099). Vid bedömning av såväl prövare som patienter var andelen patienter med inga eller lätta kråksparkar vid maximalt leende högre hos patienter med måttliga kråksparkar vid maximalt leende vid baslinjen jämfört med patienter med uttalade kråksparkar vid maximalt leende vid baslinjen. I tabell 1 sammanfattas resultaten vid dag 30, tidpunkten för det primära effektmåttet.

I studie 191622-104 (förlängning av studie 191622-099) fick 101 patienter, som tidigare randomiserats till placebo, sin första behandling med dosen 44 enheter. Patienter som behandlades med VISTABEL hade en statistiskt signifikant nytta avseende det primära effektmåttet jämfört med placebo dag 30 efter att ha fått sin första behandling. Svansfrekvensen liknade den hos 44 enheter-gruppen dag 30 efter första behandlingen i studie 191622-099. Totalt 123 patienter fick fyra cykler med 44 enheter VISTABEL som kombinerad behandling av kråksparkar och glabellaveck.

Tabell 1. Dag 30: Prövarens och patientens bedömning av kråksparkar som uppkommer vid maximalt leende.

- Responderfrekvenser (% patienter med inga eller lätta kråksparkar)

Klinisk studie	Dos	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Prövarens bedömning		Patientens bedömning	
191622-098	24 enheter (kråksparkar)	66,7 %* (148/222)	6,7 % (15/223)	58,1 %* (129/222)	5,4 % (12/223)
191622-099	24 enheter (kråksparkar)	54,9 %* (168/306)	3,3 % (10/306)	45,8 %* (140/306)	3,3 % (10/306)
	44 enheter (24 enheter kråksparkar 20 enheter glabellaveck)	59,0 %* (180/305)	3,3 % (10/306)	48,5 %* (148/305)	3,3 % (10/306)

*p < 0,001 (VISTABEL jämfört med placebo)

Förbättringar från baslinjen av patientens bedömning av kråksparkar vid maximalt leende konstaterades för VISTABEL (24 enheter och 44 enheter) jämfört med placebo, dag 30 och vid samtliga tidpunkter efter varje behandlingscykel i båda pivotala studier (p < 0,001).

Behandling med VISTABEL 24 enheter minskade signifikant kråksparkar i vila. Av de 528 patienter som behandlades hade 63 % (330/528) måttliga till påtagliga kråksparkar i vila vid baslinjen. Av dessa ansågs 58 % (192/330) av VISTABEL-behandlade patienter vara "responders" (inga eller lätta rynkor) trettio dagar efter injektionen, jämfört med 11 % (39/352) av de patienter som fått placebo.

Förbättringar av patienternas självbedömning avseende ålder och attraktionsförmåga sågs även för VISTABEL (24 enheter och 44 enheter) jämfört med placebo. Detta mättes med hjälp av frågeformuläret FLO-11 (Facial Line Outcomes) vid den primära tidpunkten dag 30 (p < 0,001) och vid alla efterföljande tidpunkter i båda pivotala studierna.

I de pivotala studierna var 3,9 % (53/1362) av patienterna äldre än 65 år. I denna åldersgrupp var andelen patienter som svarat på behandlingen, enligt prövarens bedömning, 36 % (dag 30) för VISTABEL (24 enheter och 44 enheter). Vid analys enligt åldersgrupp ≤ 50 år och > 50 år visade båda grupperna statistiskt signifikanta förbättringar jämfört med placebo. Behandlingssvaret för VISTABEL 24 enheter var enligt prövarens bedömning lägre i gruppen med patienter > 50 år än de ≤ 50 år (42,0 % respektive 71,2 %).

Generellt är svaret på behandling för kråksparkar vid maximalt leende lägre (60 %) än vad som observerats med behandling för glabellaveck vid maximal rynkning av pannan (80 %).

Prover från 916 patienter som behandlats med VISTABEL (517 patienter som fick 24 enheter och 399 patienter som fick 44 enheter) analyserades med avseende på antikropps bildning. Inga patienter utvecklade neutraliserande antikroppar.

Pannrynkor

822 patienter med måttliga till uttalade pannrynkor och glabellaveck som uppkommer vid maximal rynkning, antingen enbart (N = 254, studie 191622-142) eller även med måttliga till uttalade kråksparkar vid maximalt leende (N = 568, studie 191622-143), rekryterades och inkluderades i den primära populationen för analys av samtliga primära och sekundära effektmått. I de kliniska studierna behandlades pannrynkor i samband med glabellaveck.

Enligt både prövarens och patientens bedömningar var andelen patienter som hade inga eller lätta pannrynkor vid maximal höjning av ögonbrynen efter injektion med VISTABEL större än för patienter

som behandlats med placebo vid dag 30, tidpunkten för det primära effektmåttet (tabell 2). Andelen patienter som uppnådde en förbättring motsvarande minst 1 grad för pannrynkor jämfört med baslinjen i vila, och som hade inga eller lätta övre ansiktsrynkor vid maximal rynkning anges också.

Tabell 2: Dag 30: Prövares och patienters bedömning av pannrynkor och övre ansiktsrynkor vid maximal rynkning och i vila.

Klinisk studie	Effektmått	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Prövares bedömning		Patienters bedömning	
Studie 191622-142 40 enheter (20 enheter pannrynkor + 20 enheter glabellaveck)	Pannrynkor vid maximal rynkning ^a	94,8 % (184/194) p < 0,0005	1,7 % (1/60)	87,6 % (170/194) p < 0,0005	0,0 % (0/60)
	Pannrynkor vid vila ^b	86,2 % (162/188) p < 0,0001	22,4 % (13/58)	89,7 % (174/194) p < 0,0001	10,2 % (6/59)
Studie 191622-143 40 enheter (20 enheter pannrynkor + 20 enheter glabellaveck)	Pannrynkor vid maximal rynkning ^a	90,5 % (201/222) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	81,5 % (181/222) p < 0,0005	3,6 % (4/111)
	Pannrynkor vid vila ^b	84,1 % (185/220) p < 0,0001	15,9 % (17/107)	83,6 % (184/220) p < 0,0001	17,4 % (19/109)
Studie 191622-143 64 enheter (20 enheter pannrynkor + 20 enheter glabellaveck + 24 enheter kråksparkar)	Pannrynkor vid maximal rynkning ^a	93,6 % (220/235) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	88,9 % (209/235) p < 0,0005	3,6 % (4/111)
	Rynkor i övre delen av ansiktet vid maximal rynkning ^c	56,6 % (133/235) p < 0,0001	0,9 % (1/111)	i.u.	

^a Andel patienter med inga eller lätta pannrynkor vid maximal höjning av ögonbrynen

^b Andel patienter som uppnådde en förbättring motsvarande minst 1 grad för pannrynkor jämfört med baslinjen i vila

^c Andel "responders", definierade som en och samma patient med inga eller lätta pannrynkor, glabellaveck och kråksparkar vid maximal rynkning av varje område av ansiktet

Injektioner med VISTABEL reducerade signifikant pannrynornas djup vid maximal höjning av ögonbrynen jämfört med placebo i upp till 6 månader (p < 0,05): Detta mättes som andelen patienter som uppnådde inga eller lätta pannrynkor vid maximal höjning av ögonbrynen i båda de pivotala studierna; fram till dag 150 i studie 191622-142 (21,6 % behandlade med VISTABEL jämfört med 0 % behandlade med placebo) och dag 180 i studie 191622-143 (6,8 % behandlade med VISTABEL jämfört med 0 % behandlade med placebo).

Vid samtidig behandling av samtliga 3 områden i studie 191622-143 (gruppen med 64 enheter VISTABEL) gav VISTABEL-injektionerna en betydande reduktion av glabellaveck i upp till 6 månader (5,5 % för VISTABEL-behandlade jämfört med 0 % för placebobehandlade), kråksparkar i upp till 6 månader (3,4 % för VISTABEL-behandlade jämfört med 0 % för placebobehandlade) och pannrynkor i upp till 6 månader (9,4 % för VISTABEL-behandlade jämfört med 0 % för placebobehandlade).

Totalt 116 och 150 patienter fick under ett år 3 cykler med 40 enheter VISTABEL (20 enheter för pannrynkor och 20 enheter för glabellaveck) respektive 64 enheter (20 enheter för pannrynkor, 20 enheter för glabellaveck och 24 enheter för kråksparkar). Svarefrekvensen för förbättring av pannrynkor var liknande för alla behandlingscykler.

Mätt med frågeformuläret FLO-11 (Facial Lines Outcomes) sågs förbättringar i patienternas självbedömning avseende hur besvärade de var av pannrynkor, av att se äldre ut än deras riktiga ålder

och attraktionsförmåga hos en signifikant ($p < 0,001$) större andel patienter behandlade med 40 enheter VISTABEL (20 enheter för pannrynkor och 20 enheter för glabellaveck) och 64 enheter (20 enheter för pannrynkor, 20 enheter för glabellaveck och 24 enheter för kråksparkar) jämfört med placebo vid den primära tidpunkten dag 30 i studierna 191622-142 och 191622-143.

Med hjälp av frågeformuläret FLSQ (Facial Lines Satisfaction Questionnaire) angav 78,1 % (150/192) av patienterna i studie 191622-142 och 62,7 % (138/220) i studie 191622-143 utseenderelaterade och känslomässiga förbättringar (definierat utifrån frågor om att känna sig äldre, låg självkänsla, se trött ut, känna sig olycklig, se arg ut) efter behandling med VISTABEL 40 enheter (20 enheter för pannrynkor och 20 enheter för glabellaveck) jämfört med patienter som behandlats med placebo, 19,0 % (11/58) i studie 191622-142 och 18,9 % (21/111) i studie 191622-143 vid dag 30 ($p < 0,0001$ i båda studierna).

Med samma frågeformulär angav 90,2 % (174/193) av patienterna i studie 191622-142 och 79,2 % (175/221, 40 enheter) och 86,4 % (203/235, 64 enheter) i studie 191622-143 att de var ”mycket nöjda”/”mestadels nöjda” med VISTABEL 40 enheter eller 64 enheter jämfört med patienter som behandlats med placebo (1,7 % [1/58], 3,6 % [4/110] i studie 191622-142 respektive studie 191622-143), vid den primära tidpunkten dag 60 med frågeformuläret FLSQ ($p < 0,0001$ i båda studierna).

I de pivotala studierna var 3,7 % (22/587) av patienterna äldre än 65 år. Enligt prövarens bedömning uppnåddes behandlingssvar i denna åldersgrupp hos 86,7 % (13/15) (vid 30 dagar) av patienterna som behandlats med VISTABEL jämfört med 28,6 % (2/7) för placebo. Svarsfrekvensen i denna undergrupp av patienter som behandlats med VISTABEL liknade den totala populationens, men statistisk signifikans uppnåddes ej och patientgruppen var alltför liten för att kunna göra jämförelser med placebo.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

a) Allmänna karaktistika för den aktiva substansen:

Distributionsstudier på råttor indikerar långsam muskulär diffusion av ^{125}I -botulinum-neurotoxin-A-komplex efter injicering i gastrocnemius, följt av snabb systemisk metabolism och utsöndring via urinen. Mängden av radioaktivt märkt substans i muskeln minskade med en halveringstid på ungefär 10 timmar. Vid injektionsstället var radioaktiviteten bunden till stora proteinmolekyler, medan den i plasma var bunden till små molekyler, vilket tyder på snabb systemisk metabolism av substratet. Inom 24 timmar efter dosering hade 60 % av radioaktiviteten utsöndrats via urinen. Toxin metaboliseras förmodligen av proteaser varefter de molekylära komponenterna återvinns via normala metaboliska transportvägar.

Klassiska absorptions-, distributions-, metabolism- och eliminationsstudier (ADME) med den aktiva substansen har inte utförts på grund av produktens egenskaper.

b) Egenskaper vid användning till patient:

Troligen förekommer vid terapeutiska VISTABEL-doser endast en mindre systemisk distribution. Kliniska studier, med enkel fiber-EMG, har visat ökad elektrofysiologisk neuromuskulär aktivitet i muskler belägna långt från injektionsstället, utan att detta åtföljts av några kliniska tecken eller symptom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I reproduktionsstudier på mus, råtta och kanin observerades embryotoxicitet vid höga doser (försenad benbildning och reduktion av fostrets kroppsvikt). Inga teratogena effekter observerades hos dessa arter. Hos råtta observerades biverkningar på hanens fertilitet samt honans östruscykel och fertilitet endast vid höga doser.

Studier avseende akut toxicitet, toxicitet efter upprepad dosering, lokal tolerans, mutagenicitet, antigenicitet och kompatibilitet med blod avslöjade inga speciella lokala eller systemiska biverkningar vid kliniskt relevanta doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin
Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel skall inte blandas med andra läkemedel då blandbarhetsstudier saknas.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning rekommenderas omedelbar användning av lösningen. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har emellertid visats i 24 timmar vid förvaring i temperaturer mellan 2 °C och 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

För förvaringsanvisningar gällande det färdigberedda läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i en injektionsflaska (Typ I glas) med propp (klorbutylgummi) och försegling (aluminium).

Injektionsflaska med 50 Allergan-enheter av Botulinumtoxin typ A, förpackningar med en eller två flaskor;

Injektionsflaska med 100 Allergan-enheter av Botulinumtoxin typ A, förpackningar med en eller två flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution skall utföras med noggrannhet och med särskild hänsyn tagen till aseptik. VISTABEL ska lösas i steril normal saltlösning utan konserveringsmedel (0,9 % natriumkloridlösning för injektion). I enlighet med spädningstabellen nedan ska den angivna mängden av steril normal saltlösning utan konserveringsmedel (0,9 % natriumkloridlösning för injektion) dras upp i en injektionsspruta för att erhålla en färdigberedd lösning med koncentrationen 4 enheter/0,1 ml.

Injektionsflaskans storlek	Mängd tillsatt spädningvätska (steril normal saltlösning utan konserveringsmedel [0,9 % natriumkloridlösning för injektion])	Resulterande dos (enheter per 0,1 ml)
50 enheter	1,25 ml	4,0 enheter
100 enheter	2,5 ml	4,0 enheter

Mitten av gummiproppen ska rengöras med alkohol.

För att undvika denaturering av VISTABEL ska lösningen långsamt injiceras i injektionsflaskan. Snurra flaskan varsamt för att undvika att bubblor bildas. Injektionsflaskan ska kasseras om inte vakuumpumpen drar in lösningen in i flaskan. Efter beredning ska lösningen inspekteras före användning. Endast klar, färglös eller svagt gul lösning utan några partiklar skall användas.

VISTABEL får endast användas till en enskild patient under ett enskilt behandlingstillfälle.

Rutiner för säker destruktion av injektionsflaskor, sprutor och använt material:

Omedelbart efter användning och före kassering ska all oanvänd VISTABEL-lösning i injektionsflaskan och/eller i sprutan inaktiveras med 2 ml utspädd hypokloritlösning 0,5 % eller 1 % och ska destrueras enligt lokala rutiner.

Använda injektionsflaskor, sprutor och material får inte tömmas utan ska slängas i lämpliga behållare och kasseras som medicinskt bioriskavfall enligt lokala rutiner.

Rekommendationer vid en eventuell olycka vid hantering av botulinumtoxin:

Om det skulle ske en olycka vid hanteringen av produkten, såväl den vakuumpumpade produkten som den färdigberedda lösningen, måste omedelbart följande åtgärder vidtas.

- Toxinet är mycket känsligt för värme och vissa kemiska ämnen.
- Allt spill måste torkas upp: för den vakuumpumpade produkten, med ett absorberande material indränkt i natriumhypokloritlösning (kloreringslösning) eller, för den beredda lösningen, med ett torrt absorberande material.
- Förorenade ytor måste rengöras med ett absorberande material indränkt i en natriumhypokloritlösning (kloreringslösning) och sedan torkas av.
- Följ anvisningarna ovan om en flaska går sönder. Plocka försiktigt upp glasbitarna och torka upp produkten. Var försiktig så att du inte skär dig.
- Om preparatet kommer på huden, tvätta med en natriumhypokloritlösning och skölj sedan ordentligt med riklig mängd vatten.
- Om preparatet kommer i ögonen, skölj eller duscha ögonen ordentligt med riklig mängd vatten eller använd en lösning avsedd för ögontvätt.
- Om injicerande läkare skadar sig (skär sig eller sticker sig), följ instruktionerna ovan och vidta lämpliga medicinska åtgärder beroende på injicerad dos.

Denna instruktion för användning, hantering och destruktion måste följas noga.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Oy
Lokvägen 11 T 132
00520 Helsingfors
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20022

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 6.5.2005

Datum för förnyat godkännande: 20.2.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.10.2022