

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VISTABEL, 4 Unități Allergan/0,1ml, Pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Toxină botulinică de tip A¹4 Unități Allergan per 0,1 ml soluție reconstituită
¹de *Clostridium botulinum*

Unitățile Allergan nu pot fi schimbate cu alte preparate ale toxinei botulinice.

Flacon cu 50 de unități.

Flacon cu 100 de unități.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă

Pulbere albă

VISTABEL are aspectul unui depozit alb, subțire, care este posibil a fi dificil de observat la baza flaconului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

VISTABEL este indicat pentru ameliorarea temporară a aspectului:

- ridurilor verticale, moderate spre severe, dintre sprâncene, observate în momentul încruntării maxime (riduri glabelare) și/sau,
- ridurilor comisurii palpebrale laterale (riduri de tip „laba gâștei”), moderate spre severe, observate atunci când se zâmbește larg și/sau,
- ridurilor de pe frunte moderate spre severe, observate în momentul ridicării maxime a sprâncenelor, atunci când severitatea ridurilor faciale are un impact psihologic important la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Consultați recomandările specifice pentru fiecare indicație descrisă mai jos.

Dozele de toxină botulinică nu sunt interschimbabile de la un medicament la altul. Dozele recomandate în Unități Allergan de toxină botulinică diferă de cele recomandate pentru alte medicamente ce conțin toxină botulinică.

Vârstnici

La pacienți cu vârsta peste 65 de ani există date clinice limitate provenind din studii de fază 3 referitoare la VISTABEL (vezi pct. 5.1).

Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul administrării la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

La persoane cu vârsta sub 18 ani nu au fost demonstrate siguranța și eficacitatea VISTABEL în tratamentul ridurilor glabelare observate în momentul încruntării maxime, al ridurilor de tip „laba găștei” observate atunci când se zâmbește larg sau al ridurilor de pe frunte, observate în momentul ridicării maxime a sprâncenelor. Nu se recomandă utilizarea VISTABEL la persoane cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

VISTABEL trebuie administrat numai de către medici cu experiență și calificări corespunzătoare în acest tratament și în utilizarea echipamentelor necesare.

După reconstituire, VISTABEL trebuie utilizat numai pentru o ședință de injectare (injectări) per pacient. Cantitatea de medicament neutilizată trebuie eliminată după cum se detaliază la pct. 6.6.

Trebuie luate măsuri de precauție speciale pentru prepararea și administrarea medicamentului, precum și pentru inactivarea și aruncarea soluției neutilizate rămase (vezi pct. 4.4 și 6.6)

Volumul de injectare recomandat pentru o zonă musculară este de 0,1 ml. Vezi, de asemenea, tabelul de diluare de la pct. 6.6.

Pentru instrucțiuni privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea și eliminarea flacoanelor, vezi pct. 6.6.

Când VISTABEL se injectează în ridurile verticale dintre sprâncene observate în momentul încruntării maxime (numite și riduri glabelare), în ridurile comisurii palpebrale laterale, observate atunci când se zâmbește larg (cunoscute și ca riduri de tip „laba găștei”) sau în ridurile de pe frunte, observate în momentul ridicării maxime a sprâncenelor este necesară prudență, astfel încât să nu fie injectat într-un vas de sânge, vezi pct. 4.4.

Intervalele dintre tratamente nu trebuie să fie mai frecvente de o dată la trei luni.

Instrucțiuni de administrare pentru ridurile glabelare observate în momentul încruntării maxime:

Soluția reconstituită de VISTABEL (50 Unități/1,25 ml sau 100 Unități/2,50 ml) este injectată utilizându-se un ac steril cu mărimea 30. Se administrează câte 0,1 ml (4 Unități) în fiecare dintre cele 5 locuri de injectare (vezi Figura 1): 2 injecții în fiecare mușchi corugator și 1 injecție în mușchiul procerus pentru o doză totală de 20 Unități.

Înainte de injectare, degetul mare sau arătătorul va fi poziționat ferm sub arcada orbitală pentru a preveni extravazarea sub arcada orbitală. Acul trebuie orientat superior și medial în timpul injecției. Pentru a reduce riscul de ptoză palpebrală, nu se va depăși doza maximă de 4 Unități pentru fiecare loc de injectare, precum și numărul de locuri de injectare. Suplimentar, injecțiile din apropierea mușchiului ridicător al pleoapei superioare trebuie evitate, în special la pacienții cu complexe depresoare mărite (depressor supercilii) ale sprâncenelor mai mari. Injecțiile în mușchiul corugator trebuie realizate în partea centrală a acestui mușchi, la o distanță de cel puțin 1 cm deasupra arcului sprâncenelor.

Figura 1:



Ameliorarea severității ridurilor glabulare apare, în general, în decurs de o săptămână după tratament. Efectul a fost demonstrat până la 4 luni după injectare.

Instrucțiuni de administrare pentru ridurile de tip „laba gâștei” observate atunci când se zâmbeste larg:

Soluția reconstituită de VISTABEL (50 de Unități/1,25 ml sau 100 de Unități/2,50 ml) se injectează prin intermediul unui ac steril de calibru 30. Se administrează 0,1 ml (4 Unități) în fiecare dintre cele 3 locuri de injectare de pe o parte (în total, 6 locuri de injectare) din mușchiul orbicular lateral, doza totală fiind de 24 Unități într-un volum total de 0,6 ml (12 Unități pe o parte).

Pentru a reduce riscul de ptoză palpebrală, nu se va depăși doza maximă de 4 Unități pentru fiecare loc de injectare, precum și numărul de locuri de injectare. Suplimentar, injectările trebuie realizate temporal față de arcada orbitală, menținând astfel o distanță suficientă față de mușchiul ridicător al pleoapei.

Injecțiile trebuie administrate cu bizoul vârfului acului îndreptat în sus și orientat în partea opusă ochiului. Prima injecție (A) trebuie administrată la aproximativ 1,5 până la 2,0 cm distanță de comisura palpebrală laterală, temporal, și chiar temporal față de arcada orbitală. Dacă ridurile din regiunea de tip „laba gâștei” sunt situate deasupra și dedesubtul comisurii palpebrale laterale, injecția se administrează așa cum este ilustrat în Figura 2. În caz contrar, dacă ridurile din regiunea de tip „laba gâștei” sunt situate în principal dedesubtul comisurii palpebrale laterale, injecția se administrează așa cum este ilustrat în Figura 3.

Figura 2:

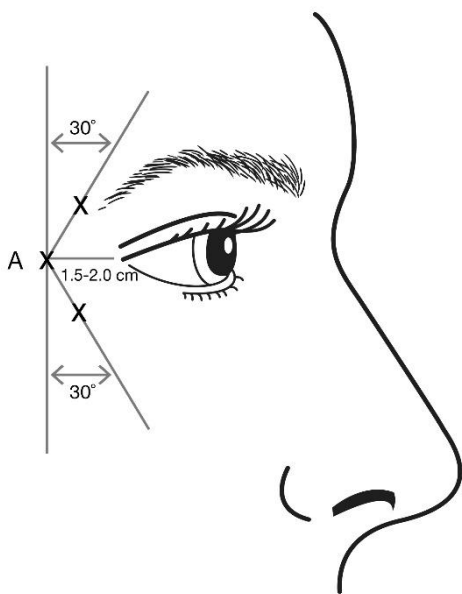
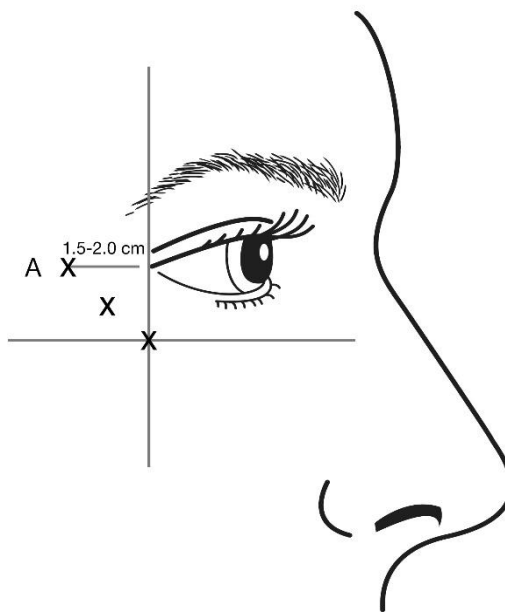


Figura 3:



Pentru tratamentul simultan cu ridurile glabulare observate în momentul încruntării maxime, doza este de 24 de Unități pentru ridurile de tip „laba găștei” observate atunci când se zâmbește larg și de 20 de Unități pentru ridurile glabulare (vezi Instrucțiunile de administrare pentru ridurile glabulare și Figura 1), doza totală fiind de 44 de Unități într-un volum total de 1,1 ml.

Ameliorarea severității ridurilor de tip „laba găștei” observate atunci când se zâmbește larg, evaluată de către investigator, a apărut într-un interval de o săptămână după tratament. Efectul a fost demonstrat pentru o perioadă cu o valoare mediană de 4 luni după injectare.

Instrucțiuni de administrare pentru ridurile de pe frunte, observate în momentul ridicării maxime a sprâncenelor:

Soluția reconstituită de VISTABEL (50 Unități/1,25 ml sau 100 Unități/2,50 ml) este injectată utilizându-se un ac steril cu mărimea 30. Se administrează câte 0,1 ml (4 Unități) în fiecare dintre cele 5 locuri de injectare din mușchiul frontal, pentru o doză totală de 20 Unități într-un volum total de 0,5 ml (vezi Figura 4).

Doza totală pentru tratamentul ridurilor de pe frunte (20 Unități) în asociere cu tratamentul ridurilor glabulare (20 de Unități) este de 40 Unități/1,0 ml.

Pentru a identifica poziția locurilor de injectare în mușchiul frontal, trebuie să se evalueze relația generală dintre dimensiunea frunții subiectului și distribuția activității mușchiului frontal.

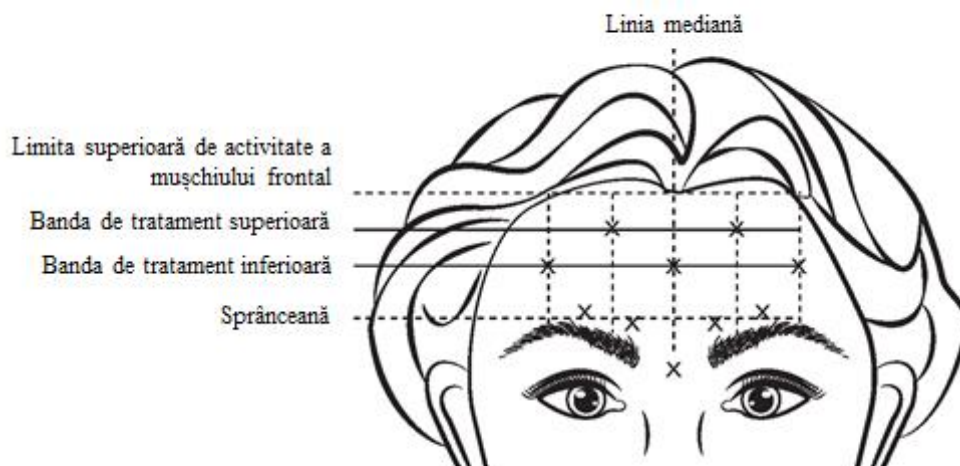
Următoarele benzi de tratament orizontale trebuie să fie localizate prin palpate ușoară a frunții în repaus și la ridicarea maximă a sprâncenelor:

- Limita superioară de activitate a mușchiului frontal: la aproximativ 1 cm deasupra cetei poziționate cel mai sus pe frunte
- Banda de tratament inferioară: la jumătatea distanței dintre limita superioară de activitate a mușchiului frontal și sprânceană, la cel puțin 2 cm deasupra sprâncenei
- Banda de tratament superioară: la jumătatea distanței dintre limita superioară de activitate a mușchiului frontal și banda de tratament inferioară

Trebuie să fie aplicate 5 injecții la intersecția dintre benzile de tratament orizontale și următoarele puncte de reper verticale:

- În banda de tratament inferioară pe linia mediană a feței și la 0,5 – 1,5 cm medial față palparea locului de fuziune temporală (creasta temporală); repetați pentru cealaltă parte.
- Pe banda de tratament superioară, la jumătatea distanței dintre zonele laterală și mediană de pe banda de tratament inferioară, repetați pentru cealaltă parte.

Figura 4:



Ameliorarea severității ridurilor de pe frunte în momentul ridicării maxime a sprâncenelor a apărut după o perioadă de o săptămână de tratament. Efectul a fost demonstrat timp de aproximativ 4 luni după injecțare.

Pentru tratarea simultană a ridurilor glabelare și a ridurilor de tip „laba găștei”, doza totală este de 64 Unități, incluzând 20 Unități pentru ridurile de pe frunte, 20 Unități pentru ridurile glabelare (vezi instrucțiunile de administrare pentru ridurile glabelare și Figura 1) și 24 Unități pentru ridurile de tip „laba găștei” (vezi instrucțiunile de administrare pentru ridurile de tip „laba găștei” și Figurile 2 și 3).

Informații generale

În caz de eșec al tratamentului după prima ședință de tratament, respectiv, în absența, la o lună după injecțare, a unor ameliorări semnificative de la momentul inițial, pot fi avute în vedere următoarele abordări:

- Analiza cauzelor eșecului, de exemplu injecțare în alți mușchi decât cei indicați, tehnică de injecțare incorectă, formarea de anticorpi neutralizatori ai toxinei, doză insuficientă;
- Reevaluarea relevanței tratamentului cu toxină botulinică de tip A;

În absența oricăror reacții adverse secundare primei ședințe de tratament, se inițiază cea de-a doua ședință de tratament, lăsând un interval de cel puțin trei luni între cele două ședințe de tratament.

Pentru ridurile glabelare observate în momentul încruntării maxime, în cazul unei doze insuficiente, inițiază o a doua ședință de tratament prin ajustarea dozei totale până la 40 sau 50 de unități, ținând seama de analiza eșecului tratamentului anterior.

Nu a fost evaluată eficacitatea și siguranța injectării repetate de VISTABEL pe parcursul unei perioade mai lungi de 12 luni.

4.3 Contraindicații

VISTABEL este contraindicat:

- În cazul persoanelor cu hipersensibilitate cunoscută la toxina botulinică de tip A sau la oricare din excipienții preparatului;
- În prezența miasteniei gravis sau a sindromului Eaton Lambert;
- În prezența unei infecții la nivelul locurilor de injectare propuse.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie luate măsuri de precauție speciale pentru prepararea și administrarea medicamentului, precum și pentru inactivarea și aruncarea soluției neutilizate rămase (vezi pct. 4.2 și 6.6).

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Anatomia în cauză, și orice alte modificări ale anatomiei datorate unor proceduri chirurgicale anterioare, trebuie înțelese înainte de administrarea VISTABEL, iar injectarea în zone cu structură anatomică vulnerabilă trebuie evitată.

Nu trebuie să se depășească doza de VISTABEL și frecvența de administrare recomandate.

Foarte rar, se poate produce o reacție anafilactică după injectarea toxinei botulinice. Prin urmare, trebuie să aveți la dispoziție epinefrină (adrenalină) sau orice alte măsuri anti-anafilactice.

Pacienții cu afecțiuni neuromusculare nemanifeste clinic pot fi expuși unui risc crescut de apariție a efectelor sistemice semnificative clinic, inclusiv disfagie severă și deprimarea respiratorie la doze terapeutice de toxină botulinică de tip A. În unele dintre aceste cazuri, disfagia a persistat timp de câteva luni și a necesitat plasarea unui tub gastric pentru alimentarea alternativă a pacientului (vezi pct. 4.3).

De asemenea, este necesară prudență atunci când VISTABEL este utilizat pentru tratamentul pacienților cu scleroză laterală amiotrofică sau cu tulburări neuromusculare periferice.

În cazul toxinei botulinice, au fost semnalate foarte rar reacții adverse, posibil asociate cu răspândirea toxinei la distanță de locul de administrare (vezi pct. 4.8). Pacienții tratați cu doze terapeutice pot manifesta o slăbiciune musculară exagerată. Dificultățile de deglutiție și respiratorii sunt grave și pot conduce la deces. Nu se recomandă injectarea de VISTABEL la pacienții cu antecedente de disfagie și aspirație.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să solicite imediat ajutorul medicului, în cazul apariției tulburărilor de deglutiție, de vorbire sau respiratorii.

O doză prea mare sau prea frecventă administrată poate crește riscul de formare de anticorpi. Formarea de anticorpi poate determina eșecul tratamentului cu toxină botulinică de tip A, chiar și pentru alte indicații.

După cum este de așteptat pentru orice procedură de injectare, pot fi observate dureri localizate, inflamație, parestezie, hipoestezie, sensibilitate, umflături/edem, eritem, infecție localizată, hemoragie și/sau echimoze asociate cu injectarea. Durerile datorate acului de seringă și/sau anxietatea au condus la reacții vasovagale, inclusiv hipotensiune arterială simptomatică tranzitorie și sincopă.

Este necesară prudență atunci când VISTABEL este utilizat în prezența inflamațiilor la nivelul locului(urilor) de injectare propus(e) sau când mușchiul vizat prezintă o slăbire sau atrofie excesivă.

Când VISTABEL se injectează în ridurile glabulare observate în momentul încruntării maxime sau în ridurile tip „laba gâștei”, observate atunci când se zâmbește larg sau în ridurile de pe frunte, observate în momentul ridicării maxime a sprâncenelor este necesară prudență, astfel încât să nu fie injectat într-un vas de sânge, vezi pct.4.2.

Există un risc de apariție a ptozei palpebrale în urma tratamentului; consultați pct. 4.2 pentru instrucțiuni de administrare în ceea ce privește modul de reducere a acestui risc.

VISTABEL nu este recomandat pentru utilizare la persoane cu vârsta sub 18 ani. Există date clinice limitate din studii de fază 3 referitoare la administrarea VISTABEL la pacienți cu vârsta peste 65 de ani.

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, este necesar ca denumirea și numărul lotului produsului care se administrează să fie consemnate într-un mod clar.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Teoretic, efectul toxinei botulinice poate fi potențat de antibioticele aminoglicozidice, spectinomycină sau alte medicamente care interferează cu transmiterea neuromusculară (de exemplu, agenți de blocare neuromusculară).

Nu este cunoscut efectul administrării diferitelor serotipuri de neurotoxină botulinică, în același timp sau în decurs de câteva luni unul după altul. Slăbiciunea neuromusculară marcată poate fi exacerbată prin administrarea altei toxine botulinice, înainte de remisia totală a efectelor toxinei botulinice administrate anterior.

Nu au fost efectuate teste specifice pentru a stabili posibilitatea interacțiunii clinice cu alte medicamente. Nu au fost semnalate alte interacțiuni de importanță clinică semnificativă pentru această indicație.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea toxinei botulinice de tip A la gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru om. VISTABEL nu este recomandat în timpul sarcinii sau femeilor fertile care nu utilizează metode de contracepție.

Alăptarea

La om, nu există informații cu privire la excreția VISTABEL în laptele matern. Nu se recomandă utilizarea VISTABEL în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date adecvate privind efectele asupra fertilității rezultate din utilizarea toxinei botulinice de tip A la femeile fertile. Studiile pe femele și masculi de șobolan au arătat reducerea fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, VISTABEL poate cauza astenie, slăbiciune musculară, amețeală și tulburări de vedere, care ar putea afecta conducerea vehiculelor și manipularea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

a) **Generalități**

În studiile clinice controlate efectuate pentru ridurile glabelare observate în momentul încruntării maxime, evenimentele adverse considerate de investigatori ca fiind asociate cu VISTABEL au fost raportate la 23,5% (placebo: 19,2%) dintre pacienți. În ciclul 1 de tratament din cadrul studiilor clinice pivot, cu grup de control, efectuate pentru ridurile de tip „laba găștei” observate atunci când se zâmbește larg, aceste evenimente au fost raportate la 7,6% dintre pacienți (24 Unități numai pentru ridurile de tip „laba găștei”) și 6,2% dintre pacienți (44 Unități: 24 Unități pentru ridurile de tip „laba găștei” administrate simultan cu 20 Unități pentru ridurile glabelare), comparativ cu 4,5% în cazul administrării placebo.

În ciclul 1 de tratament al studiilor clinice pentru ridurile de pe frunte, observate în momentul ridicării maxime a sprâncenelor, reacțiile adverse considerate de investigatori ca fiind legate de VISTABEL au fost raportate la 20,6% dintre pacienții tratați cu 40 Unități (20 Unități pentru mușchiul frontal împreună cu 20 Unități pentru complexul glabelar) și 14,3% dintre pacienții tratați cu 64 Unități (20 Unități pentru mușchiul frontal împreună cu 20 Unități pentru complexul glabelar și 24 Unități pentru zonele de riduri ale comisurii palpebrale laterale), comparativ cu 8,9% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Reacțiile adverse pot fi asociate cu tratamentul, cu tehnica de injectare sau cu ambele. În general, reacțiile adverse se produc în primele câteva zile după injectare și sunt tranzitorii. Majoritatea evenimentelor adverse raportate au fost de severitate ușoară spre moderată.

Acțiunea farmacologică așteptată a toxinei botulinice este producerea unei slăbiciuni musculare locale. Totuși, a fost raportată și slăbiciunea mușchilor adiacenți și/sau a mușchilor aflați la distanță de locul de injectare. Blefaroptoza, care poate fi asociată tehnicii de injectare, este o consecință a acțiunii farmacologice a VISTABEL. După cum este de așteptat pentru orice procedură de injectare, pot fi observate dureri/senzații de arsură/senzații de usturime, edem și/sau echimoze asociate cu injectarea. Au fost raportate, de asemenea, febră și sindrom gripal după injectarea toxinei botulinice.

b) Reacții adverse - frecvență

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe, iar frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Riduri glabelare

Următoarele reacții adverse la medicament au fost raportate în studii clinice în regim dublu orb, controlat cu placebo în urma injectării VISTABEL 20 de Unități numai pentru riduri glabelare:

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Anxietate	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, parestezie	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Ptoză palpebrală	Frecvente
	Blefarită, dureri oculare, tulburări de vedere (inclusiv vedere încețoșată)	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Frecvente
	Uscăciune a gurii	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem, constricție cutanată	Frecvente
	Edem (facial, palpebral, periorbital), reacție de fotosensibilitate, prurit, uscăciune a pielii	Mai puțin frecvente

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Slăbiciune musculară localizată	Frecvente
	Spasme musculare, semnul Mephisto (ridicarea laterală a sprâncenelor)	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Dureri la nivelul feței, edem la locul de injectare, echimoze, durere la locul de injectare, iritații la nivelul locului de injectare	Frecvente
	Sindrom gripal, astenie, febră	Mai puțin frecvente

Riduri de tip „laba găștei” cu sau fără riduri glabelare

Următoarele reacții adverse la medicament au fost raportate în studii clinice în regim dublu orb, controlat cu placebo, în urma injectării VISTABEL pentru tratamentul ridurilor de tip „laba găștei” cu sau fără riduri glabelare:

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Tulburări oculare	Edem ocular	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Hematom la nivelul locului de injectare*	Frecvente
	Hemoragie la nivelul locului de injectare*	Mai puțin frecvente
	Durere la nivelul locului de injectare*	Mai puțin frecvente
	Parestezie la nivelul locului de injectare	Mai puțin frecvente

*reacții adverse asociate cu procedura

Riduri de pe frunte și riduri glabelare cu sau fără riduri de tip „laba găștei”

Următoarele reacții adverse la medicament au fost raportate în studii clinice în regim dublu orb, controlat cu placebo, în urma injectării de VISTABEL pentru tratamentul simultan al ridurilor de pe frunte și al ridurilor glabelare cu sau fără riduri de tip „laba găștei”:

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Durere de cap	Frecvente
Tulburări oculare	Ptoză palpebrală ¹	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Constricție la nivelul pielii	Frecvente
	Ptoza sprâncenelor ²	Frecvente
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Semnul Mephisto (ridicarea laterală a sprâncenelor)	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Vânătași la nivelul locului de injectare*	Frecvente
	Hematom la nivelul locului de injectare*	Frecvente
	Durere la nivelul locului de injectare*	Mai puțin frecvente

¹Durata medie de instalare a ptozei palpebrale a fost de 9 zile după tratament

²Durata medie de instalare a ptozei sprâncenelor a fost de 5 zile după tratament

*reacții adverse legate de procedură

Nu s-a observat nicio modificare a profilului general de siguranță în urma administrării de doze repetate.

c) **Date după punerea pe piață (frecvență necunoscută)**

După punerea pe piață a medicamentului, pentru tratamentul ridurilor glabelare, al ridurilor de tip „laba gâștei” și pentru alte indicații clinice, au fost raportate următoarele reacții adverse sau evenimente adverse relevante din punct de vedere medical:

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie, angioedem, boala serului și urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie
Tulburări ale sistemului nervos	Plexopatie brahială, disfonie, dizartrie, pareză facială, hipoestezie, atonie musculară, miastenia gravis, neuropatie periferică, parestezie, radiculopatie, sincopă, paralizie facială
Tulburări oculare	Glaucom cu unghi închis (pentru tratamentul blefarospasmului), ptoză palpebrală, lagofthalmie, strabism, încetșarea vederii și perturbarea vederii, xeroftalmie, edemul pleoapei
Tulburări acustice și vestibulare	Hipoacuzie, tinitus, vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Pneumonie de aspirație, dispnee, bronhospasm, detresă respiratorie, insuficiență respiratorie.
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, diaree, uscăciune a gurii, disfagie, greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie, ptoză a sprâncenelor, dermatită psoriaziformă, eritem multiform, hiperhidroză, madaroză, prurit și erupție cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Atrofie musculară, mialgie, mișcări musculare localizate/contractii musculare involuntare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Atrofie prin denervare, stare de rău, pirexie

Au fost raportate foarte rar în cazul toxinei botulinice reacții adverse posibil asociate cu răspândirea toxinei la distanță de locul de administrare (de exemplu slăbiciune musculară, disfagie, constipație sau pneumonie prin aspirație care poate fi letală) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu VISTABEL este un termen relativ, care depinde de doză, loc de injectare și proprietățile țesutului unde se face administrarea. Nu s-au observat cazuri de toxicitate sistemică în urma injectării accidentale a toxinei botulinice de tip A. Dozele excesive pot produce paralizii neuromusculare generalizate și profunde, la nivel local sau distal. Nu s-au semnalat cazuri de ingerare a toxinei botulinice de tip A.

Semnele de supradozaj nu sunt vizibile imediat după injectare. În cazul producerii unei injectări sau ingerări accidentale, pacientul trebuie să se afle sub supraveghere medicală timp de mai multe zile, pentru semne și

simptome de slăbiciune generală sau paralizie musculară. Trebuie avută în vedere internarea în spital a pacienților care prezintă simptome de intoxicare cu toxina botulinică de tip A (slăbiciune generalizată, ptoză, diplopie, tulburări de deglutiție și de vorbire sau pareză a mușchilor respiratori).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: miorelaxante, miorelaxante periferice, codul ATC: M03A X01.

Toxina botulinică de tip A (neurotoxina *Clostridium botulinum*) blochează eliberarea periferică de acetilcolină, la nivelul terminațiilor nervoase colinergice presinaptice, prin clivajul SNAP-25, o proteină indispensabilă reușitei cuplării și eliberării acetilcolinei din veziculele situate în interiorul terminațiilor nervoase, conducând la denervarea mușchiului și prin urmare la paralizie.

După injectare, există o legare inițială rapidă, cu mare afinitate, a toxinei de receptori specifici de pe suprafața celulelor. Aceasta este urmată de transferul toxinei prin membrana plasmatică prin endocitoză, mediată de receptori. În final, toxina este eliberată în citosol. Acest ultim proces este însoțit de o inhibare progresivă a eliberării de acetilcolină, semnele clinice fiind vizibile în 2-3 zile, cu efect maxim observat în decurs de 5-6 săptămâni de la injectare.

Recuperarea după injectarea intramusculară are loc de obicei în 12 săptămâni de la injectare, pe măsură ce terminațiile nervoase se refac și se leagă din nou de placa motorie.

Date clinice:

Riduri glabelare

În studiile clinice au fost incluși 537 de pacienți cu riduri glabelare moderate până la severe observate în momentul încruntării maxime.

Injecțiile cu VISTABEL au redus semnificativ severitatea ridurilor glabelare observate în momentul încruntării maxime timp de până la 4 luni, măsurată prin evaluarea de către investigator a severității ridurilor glabelare în momentul încruntării maxime și prin evaluarea globală de către subiect a modificării aspectului ridurilor sale glabelare în momentul încruntării maxime. Nici unul din criteriile finale de evaluare nu a inclus o evaluare obiectivă a impactului psihologic. După treizeci de zile de la injectare, 80% (325/405) dintre pacienții tratați cu VISTABEL au fost considerați de investigatori că au răspuns la tratament (severitate absentă sau ușoară în momentul încruntării maxime), față de 3% (4/132) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În același timp, 89% (362/405) dintre pacienții tratați cu VISTABEL au simțit o ameliorare moderată sau mai mare, față de 7% (9/132) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Injecțiile cu VISTABEL au redus, de asemenea, semnificativ severitatea ridurilor în repaus. Dintre cei 537 de pacienți înrolați, 39% (210/537) au avut riduri glabelare moderate spre severe în repaus (15% nu au avut riduri în repaus). Dintre aceștia, 74% (119/161) dintre pacienții tratați cu VISTABEL au fost considerați că au răspuns la tratament (severitate absentă sau ușoară) după treizeci de zile de la injectare, față de 20% (10/49) dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Există date clinice limitate din studii de fază 3 referitoare la administrarea de VISTABEL la pacienți cu vârsta peste 65 de ani. Doar 6,0% (32/537) din subiecți aveau vârste peste 65 de ani, iar rezultatele de eficacitate obținute au fost mai reduse la această grupă de populație.

Riduri de tip „laba găștei”

Au fost înrolați 1362 de pacienți cu riduri de tip „laba găștei” moderate spre severe observate atunci când se zâmbește larg, fie numai cu acest tip de riduri (N=445, Studiul 191622-098), fie însoțite și de riduri glabelare moderate spre severe observate la nivelul maxim de încruntare (N=917, Studiul 191622-099).

Injecțiile cu VISTABEL au redus semnificativ severitatea ridurilor de tip „laba gâștei” observate atunci când se zâmbește larg comparativ cu placebo, la toate momentele de timp ($p < 0,001$) pentru o perioadă de până la 5 luni. Acest efect a fost măsurat pe baza proporției de pacienți la care s-a obținut o evaluare a severității ridurilor de tip „laba gâștei” ca absentă sau ușoară, atunci când se zâmbește larg, în ambele studii pivot, până în ziua 150 (sfârșitul studiului) în Studiul 191622-098 și până în ziua 120 (sfârșitul primului ciclu de tratament) în Studiul 191622-099. Atât în cazul evaluării investigatorului, cât și a subiectului, proporția de subiecți la care s-a obținut o evaluare a severității ridurilor de tip „laba gâștei” observate atunci când se zâmbește larg ca fiind absentă sau ușoară a fost mai crescută la pacienții cu riduri de tip „laba gâștei” observate atunci când se zâmbește larg, moderate la momentul inițial, comparativ cu pacienții cu riduri de tip „laba gâștei” observate atunci când se zâmbește larg, severe la momentul inițial. Tabelul 1 prezintă rezumatul rezultatelor în ziua 30, momentul de timp pentru obiectivul principal de eficacitate.

În Studiul 191622-104 (extensie la Studiul 191622-099), au fost înrolați 101 pacienți randomizați anterior pentru placebo, pentru a li se administra primul tratament la doza de 44 Unități. Pacienții tratați cu VISTABEL au înregistrat un beneficiu semnificativ statistic din punct de vedere al obiectivului principal de eficacitate, comparativ cu placebo, în ziua 30, după primul tratament cu substanță activă. Rata de răspuns a fost similară cu cea înregistrată la grupul cu 44 Unități, în ziua 30 după primul tratament, în Studiul 191622-099. La 123 de pacienți în total s-au administrat 4 cicluri cu 44 Unități VISTABEL pentru tratamentul combinat al ridurilor de tip „laba gâștei” și al ridurilor glabelare.

Tabelul 1. Ziua 30: Evaluarea investigatorului și a pacientului privind ridurile de tip „laba gâștei” observate atunci când se zâmbește larg - Rata de răspuns la tratament (% dintre pacienții la care s-a obținut o evaluare a severității ridurilor de tip „laba gâștei” ca absentă sau ușoară)

Studiul clinic	Doza	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Evaluarea investigatorului		Evaluarea pacientului	
191622-098	24 de Unități (riduri de tip „laba gâștei”)	66,7%* (148/222)	6,7% (15/223)	58,1%* (129/222)	5,4% (12/223)
191622-099	24 de Unități (riduri de tip „laba gâștei”)	54,9%* (168/306)	3,3% (10/306)	45,8%* (140/306)	3,3% (10/306)
	44 de Unități (24 de Unități riduri de tip „laba gâștei”; 20 de Unități riduri glabelare)	59,0%* (180/305)	3,3% (10/306)	48,5%* (148/305)	3,3% (10/306)

* $p < 0,001$ (VISTABEL comparativ cu placebo)

S-au observat ameliorări față de momentul inițial, pe baza evaluării subiectului privind aspectul ridurilor de tip „laba gâștei” observate atunci când se zâmbește larg, la administrarea VISTABEL (24 Unități și 44 Unități), comparativ cu placebo, în ziua 30 și la toate momentele de timp după fiecare ciclu de tratament, în ambele studii pivot ($p < 0,001$).

Tratamentul cu VISTABEL 24 Unități a redus semnificativ și severitatea ridurilor de tip „laba gâștei” în repaus. Dintre cei 528 de pacienți tratați, 63% (330/528) aveau riduri de tip „laba gâștei” moderate spre severe, în repaus, la momentul inițial. Dintre aceștia, 58% (192/330) dintre pacienții tratați cu VISTABEL au fost considerați persoane care au răspuns la tratament (severitate absentă sau ușoară) după treizeci de zile de la injectare, comparativ cu 11% (39/352) dintre pacienții tratați cu placebo.

S-au observat, de asemenea, ameliorări ale auto-evaluărilor subiecților cu privire la aspectele de vârstă și atractivitate, în cazul administrării VISTABEL (24 Unități și 44 Unități) comparativ cu placebo, utilizând

chestionarul Rezultatelor privind ridurile faciale (FLO-11) la momentul de timp primar din ziua 30 ($p < 0,001$) și la toate momentele de timp ulterioare, în ambele studii pivot.

În studiile pivot, 3,9% (53/1362) dintre pacienți aveau vârsta peste 65 de ani. La pacienții din această grupă de vârstă s-a înregistrat un răspuns la tratament, evaluat de investigator, de 36% (în ziua 30) în cazul administrării VISTABEL (24 Unități și 44 Unități). La analiza în funcție de grupe de vârstă ≤ 50 ani și > 50 ani, ambele populații au demonstrat ameliorări semnificative statistic comparativ cu placebo. Răspunsul la tratament pentru VISTABEL 24 Unități, pe baza evaluării investigatorului, a fost mai scăzut în grupul de subiecți cu vârsta > 50 ani, comparativ cu grupul de subiecți cu vârsta ≤ 50 ani (42,0% și respectiv 71,2%).

Răspunsul general la tratamentul cu VISTABEL pentru ridurile de tip „laba gâștei” observate atunci când se zâmbește larg este mai scăzut (60%) decât cel observat în cazul tratamentului pentru ridurile glabelare observate în momentul încruntării maxime (80%).

Au fost analizate din punct de vedere al formării de anticorpi, probe de la 916 pacienți (517 pacienți cu doza de 24 Unități și 399 de pacienți cu doza de 44 Unități) tratați cu VISTABEL. La niciunul dintre pacienți nu s-a evidențiat prezența anticorpilor neutralizanți.

Riduri de pe frunte

822 de pacienți cu riduri pe frunte și riduri glabelare, observate la contracție maximă, moderate spre severe, simple (N=254, Studiul 191622-142) sau în combinație cu riduri de tip „laba gâștei” moderate spre severe, observate atunci când se zâmbește larg (N=568, Studiul 191622-143), au fost înrolați și incluși în populațiile primare pentru analiza tuturor criteriilor finale de evaluare a eficacității primare și secundare. În studiile clinice, ridurile de pe frunte au fost tratate împreună cu ridurile glabelare.

Atât pentru evaluările investigatorilor, cât și pentru evaluările pacienților, proporția de pacienți care au ajuns la niciun rid sau riduri ușoare pe frunte, observate în momentul ridicării maxime a sprâncenelor în urma injectării de VISTABEL a fost mai mare decât la pacienții tratați cu placebo în ziua 30, momentul criteriului final primar de evaluare a eficacității (Tabelul 2). Sunt puse la dispoziție și proporțiile de pacienți care au înregistrat cel puțin o ameliorare de gradul 1 a severității ridurilor de pe frunte de la momentul inițial în repaus și care au ajuns la niciun rid sau riduri faciale superioare ușoare în momentul de contracție maximă.

Tabelul 2: Ziua 30: Evaluarea investigatorului și a pacientului în legătură cu ridurile de pe frunte și ridurile faciale superioare observate în momentul contracției maxime și în repaus

Studiu clinic	Criteriu final de evaluare	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Evaluarea investigatorului		Evaluarea pacientului	
Studiul 191622-142 40 U (20 U riduri de pe frunte + 20 U riduri glabelare)	Riduri de pe frunte în momentul de contracție maximă ^a	94,8% (184/194) p < 0,0005	1,7% (1/60)	87,6% (170/194) p < 0,0005	0,0% (0/60)
	Riduri de pe frunte în repaus ^b	86,2% (162/188) p < 0,0001	22,4% (13/58)	89,7% (174/194) p < 0,0001	10,2% (6/59)
Studiul 191622-143 40 U (20 U riduri de pe frunte + 20 U riduri glabelare)	Riduri de pe frunte în momentul de contracție maximă ^a	90,5% (201/222) p < 0,0005	2,7% (3/111)	81,5% (181/222) p < 0,0005	3,6% (4/111)
	Riduri de pe frunte în repaus ^b	84,1% (185/220) p < 0,0001	15,9% (17/107)	83,6% (184/220) p < 0,0001	17,4% (19/109)
Studiul 191622-143 64 U (20 U riduri de pe frunte + 20 U riduri glabelare + 24 U riduri de tip „laba găștei”)	Riduri de pe frunte în momentul de contracție maximă ^a	93,6% (220/235) p < 0,0005	2,7% (3/111)	88,9% (209/235) p < 0,0005	3,6% (4/111)
	Riduri faciale superioare în momentul contracției maxime ^c	56,6% (133/235) p < 0,0001	0,9% (1/111)	n/a	

^a Proporția de pacienți care au ajuns la niciun rid sau riduri faciale superioare ușoare în momentul ridicării maxime a sprâncenelor

^b Proporția de pacienți cu ameliorare de cel puțin 1 grad a severității ridurilor faciale superioare în repaus față de momentul inițial

^c Proporția de respondenți definită ca atingerea rezultatului niciun rid sau riduri de pe frunte, riduri glabelare și riduri de tip „laba găștei” ușoare pentru fiecare zonă facială în momentul de contracție maximă

Injecțiile de VISTABEL au redus semnificativ gravitatea ridurilor de pe frunte în momentul ridicării maxime a sprâncenelor comparativ cu placebo pentru până la 6 luni ($p < 0,05$): Acest efect a fost măsurat de proporția de pacienți care au ajuns la o evaluare a severității ridurilor de pe frunte de nivel niciunul sau ușoare în momentul ridicării maxime a sprâncenelor, în ambele studii pivot; până în ziua 150 în Studiul 191622-142 (21,6% în cazul tratamentului cu VISTABEL comparativ cu 0% în cazul celor tratați cu placebo) și ziua 180 în Studiul 191622-143 (6,8% în cazul tratamentului cu VISTABEL comparativ cu 0% în cazul celor la care s-a administrat placebo).

În cazul tratării simultane a celor 3 zone în Studiul 191622-143 (grupul tratat cu VISTABEL 64 U), injecțiile de VISTABEL au redus semnificativ severitatea ridurilor glabelare pentru o perioadă de până la 6 luni (5,5% în cazul tratamentului cu VISTABEL comparativ cu 0% în cazul grupului tratat cu placebo), a ridurilor comisurii palpebrale laterale pentru o perioadă de până la 6 luni (3,4% în cazul tratamentului cu VISTABEL comparativ cu 0% în cazul grupului la care s-a administrat placebo) și a ridurilor de pe frunte pentru o perioadă de până la 6 luni (9,4% în cazul tratamentului cu VISTABEL comparativ cu 0% în cazul grupului la care s-a administrat placebo).

În total 116 și respectiv 150 de pacienți au primit într-o perioadă de 1 an 3 cicluri de tratament cu VISTABEL 40 Unități (20 Unități pentru riduri de pe frunte împreună cu 20 Unități pentru riduri glabelare) și respectiv 64 Unități (20 Unități pentru riduri de pe frunte, 20 Unități pentru riduri glabelare și 24 Unități pentru riduri de tip „laba găștei”). Rata de răspuns pentru ameliorarea ridurilor de pe frunte a fost similară în toate ciclurile de tratament.

Utilizând chestionarul Rezultatelor privind ridurile faciale (FLO-11), ameliorările în ceea ce privește percepțiile raportate de pacienți în legătură cu măsura în care i-au deranjat ridurile de pe frunte, faptul că arătau mai bătrâni decât vârsta lor reală și atractivitatea au fost observate într-o proporție semnificativ mai mare ($p < 0,001$) la pacienții tratați cu VISTABEL 40 Unități (20 Unități pentru ridurile de pe frunte împreună cu 20 Unități pentru ridurile glabelare) și 64 Unități (20 Unități pentru ridurile de pe frunte, 20 Unități pentru ridurile glabelare și 24 Unități pentru ridurile de tip „laba găștei”) comparativ cu placebo la momentul de timp primar din ziua 30 în Studiile 191622-142 și 191622-143.

Utilizând chestionarul Satisfacției privind ridurile faciale (FLSQ), 78,1% (150/192) dintre pacienții din Studiul 191622-142 și 62,7% (138/220) din Studiul 191622-143 au raportat ameliorări cu privire la aspectele legate de atractivitate și impacturi emoționale (după cum sunt definite de elementele referitoare la senzația că sunt mai bătrâni, stima de sine negativă, aspectul obosit, sentimentul de nefericire, aspectul furios) în cazul tratamentului cu VISTABEL 40 Unități (20 Unități pentru ridurile de pe frunte împreună cu 20 Unități pentru ridurile glabelare) comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo 19,0% (11/58) din Studiul 191622-142 și 18,9% (21/111) din Studiul 191622-143 în ziua 30 ($p < 0,0001$ pentru ambele studii).

În același chestionar, 90,2% (174/193) dintre pacienții din Studiul 191622-142 și 79,2% (175/221, 40 Unități) sau 86,4% (203/235, 64 Unități) din Studiul 191622-143 au declarat că au fost „foarte mulțumiți”/„în mare parte mulțumiți” de VISTABEL 40 Unități sau 64 Unități comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (1,7% [1/58], 3,6% [4/110] în Studiul 191622-142 și respectiv în Studiul 191622-143), la momentul de timp primar din ziua 60 în Studiile care utilizează FLSQ ($p < 0,0001$ în ambele studii).

În studiile pivot, 3,7% (22/587) dintre pacienți aveau peste 65 de ani. Pacienții din această grupă de vârstă au avut un răspuns la tratament de 86,7% (13/15) (în Ziua 30) pentru VISTABEL comparativ cu 28,6% (2/7) pentru placebo. Ratele de răspuns în această subgrupă tratată cu VISTABEL au fost similare cu cele ale populației în ansamblu, dar semnificația statistică nu a fost atinsă și comparația cu placebo este dificil de realizat din cauza numărului mic de pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

a) Caracteristici generale ale substanței active:

La șobolani, studiile privind distribuția indică o difuziune musculară lentă a complexului neurotoxinei ^{125}I -botulinice A în mușchiul gastrocnemian după injectare, urmată de o metabolizare sistemică rapidă și de excreție urinară. Cantitatea de substanță radio-marcată din mușchi a scăzut cu un timp de înjumătățire de aproximativ 10 ore. La nivelul locului de injectare, radioactivitatea a fost legată de moleculele proteice mari, în timp ce în plasmă a fost legată de moleculele mici, sugerând o metabolizare sistemică rapidă a substratului. În decurs de 24 de ore de la injectare, 60% din radioactivitate a fost excretată în urină. Toxina este, probabil, metabolizată de proteaze, iar componentele moleculare intră în căile metabolice normale. Datorită naturii acestui produs nu au fost efectuate studii clasice privind absorbția, distribuția, biotransformarea și eliminarea (ADME) substanței active.

b) Caracteristici la pacienți:

Se crede că, la doze terapeutice, se produce o distribuție sistemică mică a VISTABEL. Studiile clinice care au utilizat tehnici electromiografice unifibrilare au arătat o activitate neuromusculară electrofiziologică sporită în mușchi aflați la distanță de locul de injectare, fără semne sau simptome clinice asociate.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șoareci, șobolani și iepuri, a fost observată embriotoxicitate la doze mari (osificare întârziată și greutate redusă a fătului). La aceste specii nu au fost

observate efecte teratogene. La șobolani, reacțiile adverse asupra fertilității la masculi și asupra ciclului de ovulație și a fertilității la femele au apărut doar la doze mari.

Studiile privind toxicitatea după administrarea unei doze unice, toxicitatea după doze repetate, toleranța locală, genotoxicitatea, antigenitatea și compatibilitatea sanguină nu au demonstrat reacții adverse neobișnuite, sistemice sau locale, la doze relevante clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Albumina umană
Clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire, se recomandă utilizarea imediată a soluției; cu toate acestea, a fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică a soluției pentru 24 ore, la 2°C - 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere într-un flacon din sticlă incoloră, prevăzut cu dop (cauciuc clorobutlic) și un sigiliu (aluminiu);
Flacon a 50 de Unități Allergan, cu toxină botulinică de tip A – cutie cu unul sau cu două flacoane.
Flacon a 100 de Unități Allergan, cu toxină botulinică de tip A – cutie cu unul sau cu două flacoane.

ESTE POSIBIL CA NU TOATE MĂRIMILE DE AMBALAJ SĂ FIE COMERCIALIZATE.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea trebuie efectuată conform ghidurilor de practică medicală, în special, cu privire la asepsie. VISTABEL trebuie reconstituit cu o soluție sterilă injectabilă de ser fiziologic, fără conservanți (soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%). Conform tabelului de diluare de mai jos, cantitatea dorită de soluție sterilă injectabilă de ser fiziologic, fără conservanți (soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%) trebuie aspirată într-o seringă, pentru a obține o soluție reconstituită la o concentrație de 4 Unități/0,1 ml;

Mărimea flaconului	Cantitatea de solvent adăugată (soluție sterilă injectabilă de ser fiziologic, fără conservanți (soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%))	Doza rezultată (Unități per 0,1 ml)
50 Unități	1,25 ml	4.0 Unități
100 Unități	2,5 ml	4.0 Unități

Partea centrală a dopului din cauciuc trebuie curățată cu alcool.

Pentru a evita denaturarea VISTABEL, soluția este preparată prin injectarea lentă a solventului în flacon și rotirea ușoară a flaconului, evitând formarea de bule. Flaconul trebuie aruncat dacă vidul nu trage solventul în flacon. Odată reconstituită, soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizată doar soluția limpede, incoloră spre galben deschis, fără particule.

Este obligatoriu ca VISTABEL să fie utilizat numai pentru tratamentul unui singur pacient, în timpul unei singure ședințe.

Procedura care trebuie urmată pentru eliminarea în condiții de siguranță a flacoanelor, seringilor și materialelor utilizate:

Imediat după utilizare și înainte de eliminare, soluția VISTABEL reconstituită neutilizată din flacon și/sau seringă trebuie inactivată, cu 2 ml soluție de hipoclorit de sodiu diluată la 0,5% sau 1% și trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Flacoanele, seringile și materialele utilizate nu trebuie golite și trebuie aruncate în containere adecvate și eliminate, similar medicamentelor biologice cu risc de contaminare, în conformitate cu reglementările locale.

Recomandări în cazul unui accident în timpul manipulării toxinei botulinice.

În cazul unui accident în timpul manipulării medicamentului, fie în stare uscată în vid, fie reconstituită, trebuie inițiate imediat măsurile adecvate, descrise mai jos.

- Toxina este foarte sensibilă la căldură și la anumiți agenți chimici
- Orice deversare trebuie curățată fie cu un material absorbant înmuiat într-o soluție de hipoclorit de sodiu (soluție Javel) în cazul medicamentului uscat în vid, fie cu un material absorbant uscat în cazul medicamentului reconstituit.
- Suprafețele contaminate trebuie curățate cu un material absorbant înmuiat într-o soluție de hipoclorit de sodiu (soluție Javel) și apoi uscate.
- Dacă un flacon este spart, adunați cu grijă cioburile de sticlă și curățați medicamentul după cum am descris mai sus, evitând tăieturile cutanate.
- În caz de împrăscare, spălați cu o soluție de hipoclorit de sodiu și apoi clătiți bine cu apă din abundență.
- În caz de împrăscare în ochi, clătiți bine ochii cu apă din abundență sau cu o soluție de spălare a ochilor.
- Dacă personalul medical se rănește (se taie sau se înțepă), acționați ca mai sus și luați măsurile medicale corespunzătoare, în funcție de doza injectată.

Aceste instrucțiuni privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor trebuie respectate cu strictețe.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Limited
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

903/2008/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Iulie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024