

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

VISTABEL 4 Allergan jedinice/0,1 ml, prašak za otopinu za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Botulinski toksin tip A<sup>1</sup> ..... 4 Allergan jedinice u 0,1 ml rekonstituirane otopine.  
<sup>1</sup> iz *Clostridium botulinum*

Allergan jedinice nisu zamjenjive s drugim proizvodima botulinskog toksina.

Bočica od 50 jedinica.

Bočica od 100 jedinica.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Bijeli prašak.

Lijek VISTABEL izgleda kao tanki bijeli talog koji može biti teško vidljiv na dnu bočice.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

VISTABEL je indiciran za privremeno poboljšanje u izgledu

- srednje do jače izraženih vertikalnih bora između obrva vidljivih kod najjačeg mrštenja (glabellarnih bora) i/ili,
- srednje do jače izraženih lateralnih kantarnih bora (bora poput noge vrane) koje se vide pri najjačem smijehu i/ili,
- srednje do jače izraženih čeonih bora vidljivih pri najjačem podizanju obrva kad izraženost bora na licu ima značajan psihološki utjecaj u odraslih pacijenata.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Pogledati posebne preporuke za svaku indikaciju navedenu u nastavku.

Jedinice botulinskog toksina jednog proizvoda nisu zamjenjive sa jedinicama drugog proizvoda. Doze preporučene u Allergan jedinicama različite su od drugih proizvoda botulinskog toksina.

##### Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci iz kliničkog ispitivanja faze 3 primjene lijeka VISTABEL u pacijenata starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.1).

Nije potrebno specifično podešavanje doze za primjenu kod starijih pacijenata.

##### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka VISTABEL u liječenju glabellarnih bora koje se vide pri najjačem mrštenju, bora poput noge vrane koje se vide pri najjačem smijehu ili čeonih bora vidljivih pri najjačem podizanju obrva nije dokazana u osoba ispod 18 godina starosti. Ne preporučuje se primjena lijeka VISTABEL osobama mlađim od 18 godina (vidjeti dio 4.4).

### Način primjene

VISTABEL smije primijeniti samo liječnik s odgovarajućom kvalifikacijom i stručnošću u takvom liječenju, uz uporabu propisane opreme za primjenu.

VISTABEL se nakon rekonstitucije smije koristiti u samo jednom ciklusu injiciranja u liječenju samo jednog pacijenta. Višak neiskorištenog proizvoda se mora zbrinuti na način opisan u dijelu 6.6. Za pripremu i primjenu proizvoda treba poduzeti posebne mjere opreza, kao i za inaktivaciju i zbrinjavanje preostale neiskorištene otopine (vidjeti dio 4.4 i 6.6).

Preporučeni volumen injekcije po mišićnom mjestu je 0,1 ml. Molimo također pogledati tablicu razrjeđivanja u dijelu 6.6.

Upute za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje bočica navedene su u dijelu 6.6.

Potrebno je poduzeti poseban oprez i osigurati da se izbjegne injiciranje lijeka VISTABEL u krvnu žilu kada se injicira u područje vertikalnih bora između obrva vidljivih pri najjačem mrštenju (poznate kao glabelarne bore), lateralnih kantalnih bora vidljivih pri najjačem smijehu (poznate kao bore poput noge vrane) ili čeonih bora vidljivih pri najjačem podizanju obrva, vidjeti dio 4.4.

Intervali između tretmana ne smiju biti češći od svaka tri mjeseca.

### Upute za primjenu kod glabelarnih bora vidljivih pri najjačem mrštenju

Rekonstituirana otopina lijeka VISTABEL (50 jedinica/1,25 ml ili 100 jedinica/2,5 ml) injicira se sterilnom iglom 30 gauge. 0,1 ml (4 jedinice) se primjenjuje u svako od 5 mjesta injiciranja (vidjeti sliku 1): 2 injekcije u svaki mišić *corrugator* te 1 injekcija u mišić *procerus* za ukupnu dozu od 20 jedinica.

Prije injiciranja treba čvrsto staviti palac ili kažiprst ispod orbitalnog luka kako bi se spriječilo istjecanje ispod orbitalnog luka. Iglu treba usmjeriti gore i medijalno tijekom injiciranja. Kako bi se smanjio rizik od ptoze vjeđe, maksimalna doza od 4 jedinice po svakom mjestu injiciranja, kao i broj mjesta injiciranja, se ne smije prekoračiti. Dodatno, mora se izbjegavati injiciranje blizu mišića *levator palpebrae superioris*, pogotovo kod pacijenata s većim mišićem *depressor supercilii*. Injiciranje u mišić *corrugator* vrši se u centralni dio tog mišića, najmanje 1 cm iznad luka obrva.

Slika 1:



Poboljšanje stanja glabelarnih bora vidljivih pri najjačem mrštenju nastupa obično unutar prvog tjedna nakon primjene. Učinak je vidljiv i do 4 mjeseca nakon injiciranja.

*Upute za primjenu kod bora poput noge vrane vidljivih pri najjačem smijehu*

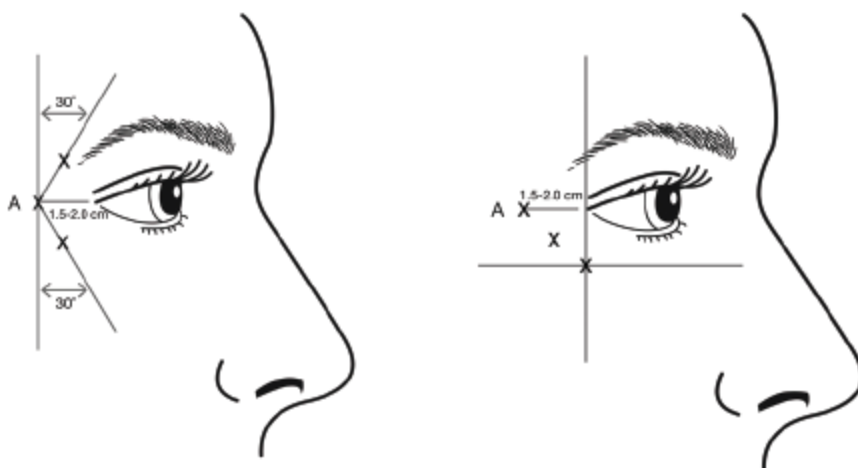
Rekonstituirana otopina lijeka VISTABEL (50 jedinica/1,25 ml ili 100 jedinica/2,5 ml) injicira se sterilnom iglom 30G. 0,1 ml (4 jedinice) se primjenjuje u svako od 3 mjesta injiciranja po strani (ukupno 6 mjesta iniciranja) u lateralni mišić *orbicularis oculi*, tako da ukupna doza iznosi 24 jedinice u ukupnom volumenu od 0,6 ml (12 jedinica po strani).

Kako bi se smanjio rizik od ptoze vjeđe, maksimalna doza od 4 jedinice po svakom mjestu injiciranja, kao i broj mjesta iniciranja, ne smije se prekoračiti. Dodatno, injicirati se mora temporalno prema orbitalnom luku, održavajući tako sigurnu udaljenost od mišića koji kontroliraju podizanje kapka.

Injekcije treba davati kosim rubom igle usmjerenim prema gore, usmjereno dalje od oka. Prva injekcija (A) se treba dati oko 1,5 do 2,0 cm temporalno prema lateralnom kantusa i temporalno prema orbitalnom luku. Ako su bore poput noge vrane u području iznad i ispod lateralnog kantusa, injicirati treba kako je prikazano na slici 2. Alternativno, ako su bore poput noge vrane u području primarno ispod lateralnog kantusa, injicirati treba kao što je prikazano na slici 3.

Slika 2

Slika 3



Ako se istovremeno liječe i glabelarne bore koje se vide pri najjačem mrštenju, doza je 24 jedinice za bore poput noge vrane vidljive pri najjačem smijehu i 20 jedinica kod glabelarnih bora (vidjeti Upute za primjenu kod glabelarnih bora i sliku 1), što čini ukupnu dozu od 44 jedinice u ukupnom volumenu od 1,1ml.

Poboljšanje stanja bora poput noge vrane vidljivih pri najjačem smijehu, procijenjeno od strane ispitivača, nastupa unutar prvog tjedna nakon primjene. Učinak je bio primjetan tijekom medijana od 4 mjeseca nakon injekcije.

Upute za primjenu kod čeonih bora vidljivih pri najjačem podizanju obrva:

Rekonstituirana otopina lijeka VISTABEL (50 jedinica/1,25 ml ili 100 jedinica/2,5 ml) injicira se sterilnom iglom 30G. 0,1 ml (4 jedinice) se primjenjuje u svako od 5 mjesta injiciranja u frontalni mišić, tako da ukupna doza iznosi 20 jedinica u ukupnom volumenu od 0,5 ml (vidjeti Sliku 4.).

Ukupna doza za tretiranje čeonih bora (20 jedinica) istodobno s glabelarnim borama (20 jedinica) iznosi 40 jedinica/1,0 ml.

Za utvrđivanje položaja odgovarajućih mjesta za injiciranje u frontalni mišić, potrebno je procijeniti cjelokupni odnos između veličine čela osobe i raspodjele aktivnosti frontalnog mišića.

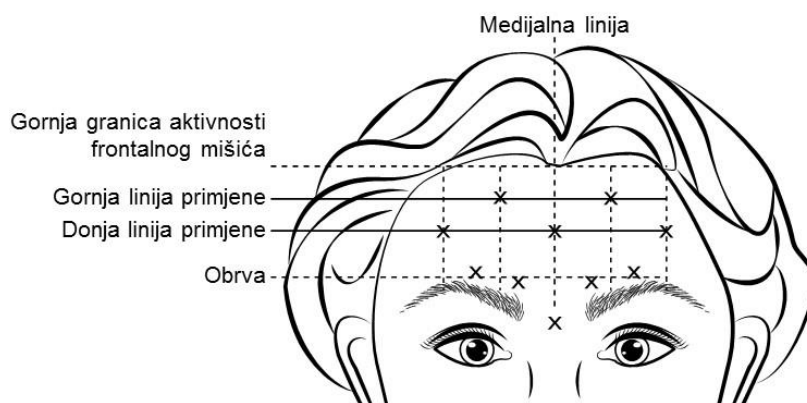
Sljedeće horizontalne linije za primjenu lijeka potrebno je odrediti laganom palpacijom čela, kad je opušteno i pri najjačem podizanju obrva:

- gornja granica aktivnosti frontalnog mišića: otprilike 1 cm iznad najviše čeone izbočine (*forehead crease*)
- donja linija primjene lijeka: sredina između gornje granice aktivnosti frontalnog mišića i obrve, najmanje 2 cm iznad obrve
- gornja linija primjene lijeka: sredina između gornje granice aktivnosti frontalnog mišića i donje linije primjene

5 injekcija je potrebno primijeniti na mjestima gdje se križaju horizontalne linije za primjenu lijeka sa sljedećim vertikalnim oznakama:

- na donjoj liniji primjene u medijalnoj liniji lica, i 0,5 – 1,5 cm medijalno od palpirane temporalne linije spajanja (temporalni greben); ponoviti na drugoj strani.
- na gornjoj liniji primjene, sredina između lateralnih i medijalnih mjesta na donjoj liniji primjene; ponoviti na drugoj strani.

Slika 4:



Poboljšanje stanja čeonih bora vidljivih pri najjačem podizanju obrva nastupa unutar prvog tjedna nakon primjene. Učinak je bio primjetan otprilike 4 mjeseca nakon injekcije.

Pri istodobnom tretiranju s glabelarnim borama i borama poput noge vrane, ukupna doza iznosi 64 jedinice, sastoji se od 20 jedinica za čeonu bore, 20 jedinica za glabelarne bore (vidjeti Upute za primjenu kod glabelarnih bora, i Sliku 1), i 24 jedinice za bore poput noge vrane (vidjeti Upute za primjenu kod bora poput noge vrane i Slike 2 i 3).

### **Opće informacije**

U slučaju neuspjeha tretmana nakon prvog ciklusa primjene, tj. kada mjesec dana nakon injiciranja nije vidljivo značajno poboljšanje od početnog stanja, mogu se uzeti u obzir sljedeće metode pristupa:

- Analiza uzroka neuspjeha, na primjer injiciranje u krive mišiće, tehnika injiciranja, stvaranje antitijela koja neutraliziraju toksin, nedovoljna doza;
- Ponovna procjena relevantnosti tretmana s botulinskim toksinom tip A;

U nedostatku bilo koje nuspojave nakon prvog tretmana može se započeti s drugim tretmanom, u razmaku ne manjem od 3 mjeseca između 2 tretmana.

Za glabelarne bore vidljive pri najjačem mrštenju, u slučaju nedovoljne doze može se započeti sljedeći tretman prilagođavanjem ukupne doze do 40 ili 50 jedinica, pritom uzimajući u obzir analizu prijašnjeg neuspjeha tretmana.

Djelotvornost i sigurnost ponovljenih injekcija lijeka VISTABEL poslije 12 mjeseci nisu ocjenjivane.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

VISTABEL je kontraindiciran u

- pacijenata s mijastenijom gravis ili sindromom Eaton Lambert
- prisustvu infekcije na planiranom mjestu injiciranja.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Za pripremu i primjenu proizvoda treba poduzeti posebne mjere opreza, kao i za inaktivaciju i zbrinjavanje preostale neiskorištene otopine (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Prije primjene lijeka VISTABEL treba dobro upoznati odgovarajuću anatomiju i sve anatomske promjene zbog prethodnih operativnih zahvata te se mora izbjegavati injiciranje u vulnerabilne anatomske strukture. Ozbiljne nuspojave koje uključuju i nuspojave sa smrtnim ishodom su prijavljene kod pacijenata kojima je injiciran botulinski toksin tip A u žlijezdu slinovnicu, u oro-lingvalno-faringealnu regiju, ezofagus ili trbuh. Neki su pacijenti imali u anamnezi disfagiju ili značajnu slabost.

Ne smije se prekoračiti preporučena doza ni učestalost primjene lijeka VISTABEL.

Nakon injiciranja botulinskog toksina vrlo rijetko može doći do anafilaktičke reakcije. U tom slučaju mora biti dostupan epinefrin (adrenalin) ili se moraju poduzeti druge anti-anafilaktičke mjere.

Pacijenti s neprepoznatim neuromuskularnim poremećajima nakon primjene uobičajene doze botulinskog toksina A mogu biti pod pojačanim rizikom od pojave klinički značajnih sistemskih učinaka uključujući tešku disfagiju i rizike na području respiratornog sustava. U nekima od ovih slučajeva disfagija je trajala nekoliko mjeseci te je bilo potrebno postaviti cijev za hranjenje (vidjeti dio 4.3).

Potreban je oprez kada se VISTABEL primjenjuje u pacijenata s amiotrofičnom lateralnom sklerozom ili perifernim neuromuskularnim poremećajima.

Vrlo rijetko prijavljene su nuspojave koje su moguće povezane sa širenjem toksina udaljeno od mjesta injiciranja botulinskog toksina (vidjeti dio 4.8). Pacijenti kod kojih je primijenjena terapijska doza mogu osjećati pretjeranu mišićnu slabost. Poteškoće s gutanjem i disanjem su ozbiljne i mogu rezultirati smrću. Injiciranje lijeka VISTABEL se ne preporučuje pacijentima sa disfagijom i aspiracijom u povijesti bolesti.

Pacijente ili osobe koje se brinu o pacijentima je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko se pojave smetnje pri gutanju, govoru ili disanju.

Prečesto ili pretjerano doziranje može povećati rizik od stvaranja antitijela. Stvaranje antitijela može dovesti do neuspjeha tretmana botulinskim toksinom tip A čak i za druge indikacije.

Kao i kod svake injekcije, moguće su ozljede povezane s primjenom. Nakon injekcije na mjestu primjene može doći do lokalne infekcije, boli, upale, parestezije, hipoestezija, osjetljivosti, oticanja/edema, eritema, krvarenja i/ili stvaranja modrica. Bol i/ili anksioznost povezane s uporabom igle mogu uzrokovati vazovagalni odgovor, uključujući sinkopu i prolaznu simptomatsku hipotenziju.

Potreban je oprez kada se VISTABEL primjenjuje u prisutnosti upalnog procesa na predloženom mjestu injiciranja ili ako ciljani mišić pokazuje izrazitu slabost ili atrofiju.

Potrebno je poduzeti poseban oprez i osigurati da se izbjegne injiciranje lijeka VISTABEL u krvnu žilu kada se injicira u glabelarne bore vidljive pri najjačem mrštenju, u bore poput noge vrane vidljive pri najjačem smijehu ili u čeone bore vidljive pri najjačem podizanju obrva, vidjeti dio 4.2.

Postoji rizik od ptoze vjeđe nakon tretmana, vidjeti dio 4.2 za način primjene kojim će se smanjiti rizik.

Primjena lijeka VISTABEL se ne preporučuje osobama mlađim od 18 godina. Postoje ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja faze 3 u pacijenata starijih od 65 godina.

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Učinak botulinskog toksina teoretski može biti pojačan uz primjenu aminoglikozidnih antibiotika, spektinomocina ili drugih lijekova koji utječu na neuromuskularni prijenos (npr. neuromuskularni blokatori).

Učinak primjene različitih serotipova botulinskog neurotoksina istodobno ili unutar nekoliko mjeseci nije poznat. Izrazita neuromuskularna slabost može se pogoršati primjenom drugog botulinskog toksina prije isteka učinka prethodno primijenjenog botulinskog toksina.

Nisu provedeni specifični testovi kako bi se utvrdila mogućnost kliničkih interakcija s drugim lijekovima. Nisu prijavljene druge klinički značajne interakcije u ovoj indikaciji.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni botulinskog toksina tip A u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Ne preporučuje se koristiti VISTABEL tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Dojenje

Nema podataka o izlučivanju lijeka VISTABEL u majčino mlijeko. Ne preporučuje se primjena lijeka VISTABEL tijekom dojenja.

### Plodnost

Nema odgovarajućih podataka o učinku botulinskog toksina tip A na plodnost žena u reproduktivnoj dobi. Ispitivanja na mužjacima i ženkama štakora pokazale su smanjenu plodnost (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, VISTABEL može uzrokovati asteniju, mišićnu slabost, omaglicu i smetnje vida, što može utjecati na upravljanje vozilima i strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### **a) Općenito**



U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod glabelarnih bora vidljivih pri najjačem mrštenju, štetni događaji od strane ispitivača ocijenjeni povezanima s lijekom VISTABEL prijavljeni su kod 23,5% pacijenata (placebo 19,2 %). U 1. ciklusu liječenja u ključnim kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod bora poput noge vrane vidljivih pri najjačem smijehu, takvi su događaji prijavljeni u 7,6% (24 jedinice samo kod bora poput noge vrane) i 6,2% (44 jedinice: 24 jedinice za bore poput noge vrane, primijenjene istodobno s 20 jedinica kod glabelarnih bora) pacijenata u usporedbi s 4,5% kod placeba.

U 1. ciklusu liječenja u kliničkom ispitivanju tretiranja čeonih bora vidljivih pri najjačem podizanju obrva, štetni događaji, za koje su ispitivači smatrali da su povezani s primjenom lijeka VISTABEL, prijavljeni su u 20,6% pacijenata koji su primili 40 jedinica (20 jedinica za frontalis istodobno primijenjenih s 20 jedinica za glabelarni kompleks), i 14,3% pacijenata koji su primili 64 jedinice (20 jedinica za frontalis istodobno primijenjenih s 20 jedinica za glabelarni kompleks i 24 jedinice za područje lateralnih kantalnih bora), u usporedbi s 8,9% pacijenata koji su primili placebo.

Nuspojave mogu biti vezane uz tretman, tehniku injiciranja ili oboje. Nuspojave se općenito javljaju u prvih nekoliko dana nakon injiciranja i prolaznog su karaktera. Većina prijavljenih nuspojava bila je blage do umjerene težine.

Očekivani farmakološki učinak botulinskog toksina je lokalizirana mišićna slabost. Međutim, prijavljena je i slabost susjednih mišića i/ili mišića udaljenih od mjesta injicije. Ptoza vjeđe, koja može biti vezana uz tehniku injiciranja, u skladu je s farmakološkim djelovanjem lijeka VISTABEL. Kao što se očekuje pri bilo kojem postupku injiciranja i ovdje može doći do boli/žarenja/peckanja, edema i/ili pojave masnica. Nakon injicije botulinskog toksina također je prijavljena pojava vrućice i sindroma nalik gripi.

#### **b) Nuspojave – učestalost**

Nuspojave su klasificirane po organskim sustavima i njihova učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $<1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $<1/10\ 000$ ).

#### Glabeledarne bore

Sljedeće nuspojave su bile prijavljene u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima nakon injicije 20 jedinica lijeka VISTABEL samo za glabeledarne bore:

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava (preporučeni pojam)</b>	<b>Učestalost</b>
Infekcije i infestacije	infekcija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, parestezija	često
	omaglica	manje često
Poremećaji oka	ptoza vjeđe	često
	blefaritis, bol u oku, smetnje vida (uključujući zamućenje vida)	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često
	suha usta	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	eritem, zategnutost kože	često
	edem (lica, vjeđe, periorbitalni), fotoosjetljivost, svrbež, suha koža	manje često
	lokalizirana mišićna slabost	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	trzanje mišića	manje često
	znak Mefista (lateralno podizanje obrva)	manje često



Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol lica, edem na mjestu primjene injekcije, ekhimoza, bol na mjestu primjene injekcije, iritacija mjesta primjene injekcije	često
	sindrom nalik gripi, astenija, vrućica	manje često

Bore poput noge vrane s ili bez glabelarnih bora

Sljedeće nuspojave prijavljene su u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima nakon injiciranja lijeka VISTABEL kod tretiranja bora poput noge vrane s ili bez glabelarnih bora:

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava (preporučeni pojam)	Učestalost
Poremećaji oka	edem vjeđe	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	hematom na mjestu primjene injekcije*	često
	krvarenje na mjestu primjene injekcije*	manje često
	bol na mjestu primjene injekcije*	manje često
	parestezija na mjestu primjene injekcije	manje često

\*nuspojave povezane s postupkom injiciranja

Čeone bore i glabelarne bore s ili bez bora poput noge vrane

Sljedeće nuspojave prijavljene su u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima nakon injiciranja lijeka VISTABEL za istodobno tretiranje čeonih bora i glabelarnih bora s ili bez bora poput noge vrane:

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava (preporučeni termin)	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
Poremećaji oka	ptoza vjeđa <sup>1</sup>	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	zategnutost kože	često
	ptoza obrve <sup>2</sup>	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	znak Mefista (lateralno podizanje obrva)	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	modrica na mjestu primjene injekcije*	često
	hematom na mjestu primjene injekcije*	često
	bol na mjestu primjene injekcije*	manje često

<sup>1</sup>Srednje vrijeme do početka ptoze vjeđe bilo je 9 dana nakon tretmana

<sup>2</sup>Srednje vrijeme do početka ptoze obrve bilo je 5 dana nakon tretmana

\* nuspojave povezane s postupkom injiciranja

Nisu zamijećene promjene u cjelokupnom sigurnosnom profilu nakon ponovljenog doziranja.

**c) Postmarketinški podaci (nepoznata učestalost - ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**

Sljedeće nuspojave ili medicinski bitne nuspojave su prijavljene otkad je lijek na tržištu za tretman glabelarnih bora, bora poput noge vrane i za ostale kliničke indikacije:

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava (preporučeni pojam)</b>
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaksija, angioedem, serumska bolest, urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija
Poremećaji živčanog sustava	brahijalna pleksopatija, disfonija, dizartrija, pareza lica, hipoestezija, slabost mišića, miastenija gravis, periferna neuropatija, parestezija, radikulopatija, sinkopa, paraliza lica
Poremećaji oka	glaukom zatvorenog kuta (kod liječenja blefarospazma), ptoza vjeđe, lagofthalmus, strabizam, zamagljen vid, poremećaji vida, suho oko, edem vjeđe
Poremećaji uha i labirinta	hipoakuzija, tinitus, vertigo
Poremećaji respiratornog sustava, prsišta i sredoprsja	aspiracijska pneumonija, dispneja, bronhospazam, depresija disanja, zatajenje disanja
Poremećaji probavnog sustava	abdominalna bol, proljev, suha usta, disfagija, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija, ptoza obrve, psorijaziformni dermatitis, erythema multiforme, hiperhidroza, madaroza, svrbež, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićna atrofija, mialgija, lokalizirano grčenje mišića/nevoljne mišićne kontrakcije
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	denervacijska atrofija, malaksalost, pireksija

Kod primjene botulinskog toksina vrlo su rijetko prijavljene nuspojave potencijalno povezane sa širenjem toksina na mjesto udaljeno od mjesta primjene (npr. mišićna slabost, disfagija, konstipacija ili aspiracijska pneumonija, koja može biti fatalna) (vidjeti dio 4.4).

**Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u [Dodatku V](#).**

**4.9 Predoziranje**

Predoziranje lijekom VISTABEL je relativan pojam i ovisi o dozi, mjestu injiciranja i karakteristikama postojećeg tkiva. Ne postoje izvješća o sistemskoj toksičnosti kod slučajnog injiciranja botulinskog toksina tip A. Povećana doza može uzrokovati lokalnu ili distalnu, opću i duboku neuromuskularnu paralizu. Nisu prijavljeni slučajevi ingestije botulinskog toksina vrste A.

Znakovi predoziranja nisu vidljivi odmah nakon injiciranja. Ukoliko dođe do slučajnog injiciranja ili ingestije, pacijent mora biti pod liječničkim nadzorom nekoliko dana zbog moguće pojave znakova i simptoma opće slabosti ili paralize mišića.

Kod pacijenata sa simptomima trovanja botulinskim toksinom tip A (opća slabost, ptoza vjeđe, diplopija, smetnje gutanja i govora, ili pareza respiratornih mišića) treba razmotriti hospitalizaciju.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi mišićni relaksansi perifernoga djelovanja, ATK oznaka: M03A X01.

Botulinski toksin tip A (*Clostridium botulinum* neurotoksin) blokira periferno oslobađanje acetilkolina na presinaptičkim kolinergičkim živčanim završecima cijepanjem SNAP-25, proteina ključnog za uspješno vezivanje i oslobađanje acetilkolina iz mjehurića smještenih unutar živčanih završetaka, što dovodi do denervacije i na taj način do paralize mišića.

Nakon injiciranja prvo dolazi do brzog i izrazitog vezivanja toksina na specifične receptore na staničnoj površini. Zatim slijedi prijenos toksina preko plazmatske membrane endocitozom u kojoj posreduju receptori. Naposljetku se toksin oslobađa u citosol. Posljednji proces popraćen je progresivnom inhibicijom oslobađanja acetilkolina, što se klinički manifestira unutar 2-3 dana, a najjači učinak vidljiv je 5-6 tjedana nakon injiciranja.

Oporavak obično nastupa unutar 12 tjedana nakon intramuskularnog injiciranja, kada se živčani završeci oporave i ponovno spoje s terminalnim završecima.

#### **Klinički podaci:**

##### Glabeledarne bore

U klinička ispitivanja bilo je uključeno 537 pacijenata sa srednje do jako izraženim glabeledarnim borama pri maksimalnom mrštenju.

Injiciranje VISTABEL injekcija značajno je smanjilo intenzitet glabeledarnih bora pri maksimalnom mrštenju za period do 4 mjeseca, što je utvrđeno ispitivačevom ocjenom intenziteta glabeledarnih bora pri maksimalnom mrštenju te ispitanikovom globalnom procjenom promjene u izgledu vlastitih glabeledarnih bora vidljivih pri najjačem mrštenju. Nijedan klinički ishod nije sadržavao objektivnu procjenu psihološkog učinka. Trideset dana nakon injiciranja, kod 80% (325/405) pacijenata liječenih lijekom VISTABEL zabilježena je, prema procjeni ispitivača, uspješnost liječenja (bez ili s blagim intenzitetom pri maksimalnom mrštenju), dok je isto zabilježeno kod 3% (4/132) pacijenata na placebo. U istoj vremenskoj točki 89% (362/405) pacijenata tretiranih lijekom VISTABEL je primijetilo srednji do veći napredak, dok je isto primijetilo 7% (9/132) pacijenata na placebo.

Injiciranje VISTABEL injekcija također je značajno smanjilo intenzitet glabeledarnih bora pri mirovanju. Od ukupno 537 uključenih pacijenata, 39% (210/537) imalo je srednje do jače izražene glabeledarne bore pri mirovanju (15% nije imalo bora pri mirovanju). Od toga, kod 74% (119/161) pacijenata tretiranih lijekom VISTABEL zabilježena je uspješnost tretmana (bez ili s blagim intenzitetom bora) trideset dana nakon injiciranja, dok je isto zabilježeno kod 20% (10/49) pacijenata na placebo.

Postoje ograničeni podaci iz kliničkog ispitivanja faze 3 primjene VISTABEL injekcija kod pacijenata starijih od 65 godina. Samo 6,0% (32/537) ispitanika uključenih u ispitivanje bilo je starije od 65 godina, a rezultati učinkovitosti bili su niži unutar te skupine.

##### Bore poput noge vrane

Uključena su bila 1362 pacijenta sa srednje do jače izraženim borama poput noge vrane vidljivih pri najjačem smijehu, bilo samostalno (N=445, ispitivanje 191622-098) ili i sa srednje do jače izraženim glabelarnim borama vidljivim pri najjačem mrštenju (N=917, ispitivanje 191622-099).

VISTABEL injekcije značajno su smanjile izraženost bora poput noge vrane vidljivih pri najjačem smijehu u usporedbi s placebom u svim vremenskim točkama ( $p < 0,001$ ) do 5 mjeseci. To je mjereno prema udjelu pacijenata koji su postigli izraženost bora poput noge vrane pri najjačem smijehu od ništa do blago izraženo u oba ključna ispitivanja; do 150. dana (kraj ispitivanja) u ispitivanju 191622-098 i do 120. dana (kraj prvog ciklusa liječenja) u ispitivanju 191622-099. Prema procjeni ispitivača i ispitanika, udio ispitanika koji su postigli da bore poput noge vrane vidljive pri najjačem smijehu nema ili da su one blago izražene, bio je veći u ispitanika koji su na početku imali umjerene bore poput noge vrane izražene pri najjačem smijehu nego u onih koji su prije liječenja imali jako izražene bore poput noge vrane vidljive pri najjačem smijehu. Tablica 1 prikazuje rezultate 30. dan, koji je bio vremenska točka za određivanje primarnog ishoda djelotvornosti.

U ispitivanju 191622-104 (produžetak ispitivanja 191622-099), 101 pacijenti prethodno randomizirani u placebo skupinu sada su dobili prvi tretman od 44 jedinice. Pacijenti tretirani lijekom VISTABEL imali su statistički značajnu korist u primarnom ishodu djelotvornosti u usporedbi s placebom 30. dana nakon prvog aktivnog tretmana. Stopa odgovora bila je slična onoj ostvarenoj 30. dana nakon prvog tretmana u skupini koja je primila 44 jedinice u ispitivanju 191622-099. Ukupno su 123 pacijenta primila 4 ciklusa od 44 jedinice lijeka VISTABEL u kombiniranom tretmanu za bore poput noge vrane i glabelarne bore.

Tablica 1. 30. dan: Procjena ispitivača i pacijenata za bore poput noge vrane vidljive pri najjačem smijehu – Stope odgovora (% pacijenata koji su postigli da je izraženost bora poput noge vrane ništa ili blago izraženo)

Kliničko ispitivanje	Doza	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Procjena ispitivača		Procjena pacijenta	
191622-098	24 jedinice (bore poput noge vrane)	66,7%* (148/222)	6,7% (15/223)	58,1%* (129/222)	5,4% (12/223)
191622-099	24 jedinice (bore poput noge vrane)	54,9%* (168/306)	3,3% (10/306)	45,8%* (140/306)	3,3% (10/306)
	44 jedinice (24 jedinice za bore poput noge vrane; 20 jedinica za glabelarne bore)	59,0%* (180/305)	3,3% (10/306)	48,5%* (148/305)	3,3% (10/306)

\*  $p < 0,001$  (VISTABEL vs. placebo)

U usporedbi s placebom, napredak od početnog stanja prema procjeni pacijenata u izgledu bora poput noge vrane pri najjačem smijehu bio je vidljiv za VISTABEL (24 jedinice i 44 jedinice) 30. dana i u svim vremenskim točkama nakon svakog ciklusa liječenja u oba ključna ispitivanja ( $p < 0,001$ ).

Liječenje s 24 jedinice lijeka VISTABEL također značajno smanjuje izraženost bora poput noge vrane u mirovanju. Od 528 tretiranih pacijenata, 63% (330/528) imalo je umjereno do jako izražene bore poput noge vrane u mirovanju na početku. Od toga se za 58% (192/330) pacijenata liječenih lijekom VISTABEL smatralo da su imali pozitivan odgovor na liječenje (ništa ili blaga izraženost) trideset dana nakon injekcije, u usporedbi s 11% (39/352) pacijenata koji su primali placebo.

Poboljšanje prema procjeni ispitanika u odnosu na poimanje godina i privlačnog izgleda također je primijećeno u grupi koja je dobivala VISTABEL (24 i 44 jedinice) u usporedbi s placeboom prema upitniku ishoda bora lica (eng. Facial Line Outcomes-FLO-11) u primarnoj vremenskoj točki 30. dana ( $p < 0,001$ ) i u svim sljedećim vremenskim točkama u oba pivotalna ispitivanja.

U ključnim je ispitivanjima 3,9% (53/1362) pacijenata bilo starije od 65 godina. Pacijenti u toj dobnoj grupi imali su odgovor na tretman od 36% (na 30. dan) za VISTABEL (24 i 44 jedinice) prema procjeni ispitivača. U analizi prema dobnim grupama  $\leq 50$  godina i  $> 50$  godina, obje su grupe pokazale statistički značajna poboljšanja u odnosu na placebo. Odgovor na tretman u grupi koja je dobivala 24 jedinice lijeka VISTABEL, prema procjeni ispitivača, bio je manji u grupi  $> 50$  godina, nego u onoj  $\leq 50$  godina (42,0% i 71,2%)

Ukupno, tretman lijekom VISTABEL pokazuje manji odgovor pri tretiranju bora poput noge vrane vidljivih pri najjačem smijehu (60%) od odgovora na liječenje glabelarnih bora vidljivih pri najjačem mrštenju (80%).

U 916 pacijenata (517 na 24 jedinice i 399 na 44 jedinice) liječenih lijekom VISTABEL je analiziran uzorak na protutijela. Niti jedan pacijent nije razvio neutralizirajuća protutijela.

#### Čeone bore

822 pacijenta sa srednje do jače izraženim čeonim borama i glabelarnim borama vidljivim pri maksimalnoj kontrakciji, bilo pojedinačno ( $n=254$ , ispitivanje 191622-142) ili zajedno sa srednje do jače izraženim borama poput noge vrane, vidljivim pri najjačem smijehu ( $n=568$ , ispitivanje 191622-143), bilo je uključeno u ispitivanja i uključeno u primarne populacije za analize svih primarnih i sekundarnih ishoda djelotvornosti. U kliničkim ispitivanjima čeone bore su bile tretirane zajedno s glabelarnim borama.

Prema ocjenama i ispitivača i pacijenata, udio pacijenata koji su postigli izraženost čeonih bora ništa ili blago izraženih pri najjačem podizanju obrva nakon primjene injekcija VISTABEL, bio je veći nego u ispitanika koji su primali placebo na 30. dan, u vremenskoj točki primarnog ishoda djelotvornosti (tablica 2). Također su navedeni omjeri pacijenata koji su postigli najmanje 1 stupanj poboljšanja u jačini izraženosti čeonih bora u mirovanju u odnosu na početno stanje, te koji su postigli stanje bez bora ili s blago izraženom gornjom borom lica pri maksimalnoj kontrakciji.

Tablica 2: 30. dan: ocjena ispitivača i pacijenta za čeone bore i gornjih bora lica pri maksimalnoj kontrakciji i u mirovanju

Kliničko ispitivanje	Ishod	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Ocjena ispitivača		Ocjena ispitanika	
Ispitivanje 191622-142 40 jedinica (20 jedinica čeone bore + 20 jedinica glabelarne bore)	Čeone bore pri maksimalnoj kontrakciji <sup>a</sup>	94,8% (184/194)	1,7% (1/60)	87,6% (170/194)	0,0% (0/60)
	Čeone bore u mirovanju <sup>b</sup>	86,2% (162/188)	22,4% (13/58)	89,7% (174/194)	10,2% (6/59)
Ispitivanje 191622-143 40 jedinica (20 jedinica čeone bore + 20 jedinica glabelarne bore)	Čeone bore pri maksimalnoj kontrakciji <sup>a</sup>	90,5% (201/222)	2,7% (3/111)	81,5% (181/222)	3,6% (4/111)
	Čeone bore u mirovanju <sup>b</sup>	84,1% (185/220)	15,9% (17/107)	83,6% (184/220)	17,4% (19/109)
Ispitivanje 191622-143 64 jedinice (20 jedinica čeone bore + 20 jedinica glabelarne bore + 24 jedinica bore poput noge vrane)	Čeone bore pri maksimalnoj kontrakciji <sup>a</sup>	93,6% (220/235)	2,7% (3/111)	88,9% (209/235)	3,6% (4/111)
	Gornje bore lica pri maksimalnoj kontrakciji <sup>c</sup>	56,6% (133/235)	0,9% (1/111)	n/a	

<sup>a</sup> Udio pacijenata koji su postigli stanje čeonih bora ništa ili blago izraženih pri najjačem podizanju obrva

<sup>b</sup> Udio pacijenata s najmanje 1 stupnjem poboljšanja u izraženosti čeonih bora u odnosu na početno stanje

<sup>c</sup> Udio pacijenata s pozitivnim odgovorom na tretman definiran kao isti ispitanik koji je postigao stanje bez bora ili s blago izraženim čeonim borama, glabelarnim borama i borama poput noge vrane za svako područje lica pri maksimalnoj kontrakciji

VISTABEL injekcije značajno smanjuju izraženost čeonih bora pri najjačem podizanju obrva u usporedbi s placeboom do 6 mjeseci ( $p < 0,05$ ): to je bilo mjereno udjelom pacijenata koji su postigli izraženost čeonih bora u rasponu od ništa ili s blago izraženim borama pri najjačem podizanju obrva u oba ključna ispitivanja; do 150 dana u ispitivanju 191622-142 (21,6% tretmana lijekom VISTABEL u usporedbi s 0% koji su primali placebo) i do 180 dana u ispitivanju 191622-143 (6,8% tretirano lijekom VISTABEL u usporedbi s 0% koji su primali placebo).

Kad su se istodobno tretirala sva tri područja u ispitivanju 191622-143 (VISTABEL skupina 64 jedinice), VISTABEL injekcije su značajno smanjile izraženost glabelarnih bora do 6 mjeseci (5,5% tretiranih lijekom VISTABEL u usporedbi s 0% koji su primali placebo), lateralnih kantalnih bora do 6 mjeseci (3,4% tretiranih lijekom VISTABEL u usporedbi s 0% koji su primali placebo) i čeonih bora do 6 mjeseci (9,4% tretiranih lijekom VISTABEL u usporedbi s 0% koji su primali placebo).

Ukupno 116 odnosno 150 pacijenata tijekom 1 godine primilo je 3 ciklusa lijeka VISTABEL 40 jedinica (20 jedinica za čeone bore s 20 jedinica za glabelarne bore) odnosno 64 jedinice (20 jedinica za čeone bore, 20 jedinica za glabelarne bore, i 24 jedinice za bore poput noge vrane). Stopa odgovora za poboljšanje čeonih bora bila je slična tijekom sva tri ciklusa tretmana.



Korištenjem upitnika FLO-11 (engl. *Facial Lines Outcomes*), prijavljena poboljšanja u percepcijama pacijenata o tome kako su im smetale njihove čeonne bore, kako su izgledali stariji od svoje stvarne dobi, i o privlačnosti, zabilježena su u statistički značajnom omjeru pacijenata ( $p < 0,001$ ) koji su primili lijek VISTABEL 40 jedinica (20 jedinica za čeonne bore s 20 jedinica za glabelarne bore) i 64 jedinice (20 jedinica za čeonne bore, 20 jedinica za glabelarne bore i 24 jedinice za bore poput noge vrane) u usporedbi s placeboom u primarnoj vremenskoj točki na 30. dan u ispitivanjima 191622-142 i 191622-143.

Korištenjem upitnika o zadovoljstvu s borama lica (engl. *Facial Lines Satisfaction Questionnaire, FLSQ*), 78,1% (150/192) pacijenata u ispitivanju 191622-142 i 62,7% (138/220) pacijenata u ispitivanju 191622-143 prijavilo je poboljšanje povezano s izgledom i emocionalnim utjecajima (prema definiranim točkama koje se odnose na osjećaj starijeg izgleda, negativno samopoštovanje, umoran izgled, nesretan osjećaj, ljutiti izgled) uz tretman lijekom VISTABEL 40 jedinica (20 jedinica za čeonne bore s 20 jedinica za glabelarne bore) u usporedbi s pacijentima koji su primili placebo 19,0% (11/58) u ispitivanju 191622-142 i 18,9% (21/111) u ispitivanju 191622-143 na 30. dan ( $p < 0,0001$  u oba ispitivanja).

U istom upitniku, 90,2% (174/193) pacijenata u ispitivanju 191622-142 i 79,2% (175/221, 40 jedinica), ili 86,4% (203/235, 64 jedinice) u ispitivanju 191622-143, prijavilo je da su bili "vrlo zadovoljni" / "uglavnom zadovoljni" s lijekom VISTABEL 40 jedinica ili 64 jedinica u usporedbi s pacijentima koji su primili placebo (1,7% [1/58], 3,6% [4/110] u ispitivanju 191622-142 odnosno ispitivanju 191622-143), u primarnoj vremenskoj točki na 60. dan korištenjem FLSQ ( $p < 0,0001$  u oba ispitivanja).

U ključnim ispitivanjima 3,7% (22/587) pacijenata bilo je starije od 65 godina. Pacijenti te dobne skupine odgovorilo je na tretman prema ocjeni ispitivača 86,7% (13/15) (na dan 30.) s lijekom VISTABEL u usporedbi s 28,6% (2/7) onima koji su primali placebo. Stopa odgovora u toj podskupini koja je tretirana lijekom VISTABEL bila je slična onima u ukupnoj populaciji, međutim nije postignuta statistička značajnost i teško je napraviti usporedbe s placeboom zbog malog broja pacijenata.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### a) Opće karakteristike djelatne tvari

Ispitivanja distribucije kod štakora pokazuju sporu mišićnu difuziju kompleksa  $^{125}\text{I}$ -botulinskog neurotoksina A u mišiću *gastrocnemius* nakon injiciranja, nakon čega slijedi brzi sistemski metabolizam i izlučivanje mokraćom. Količina radioaktivno označenog materijala u mišiću opada s poluvijekom od otprilike 10 sati. Na mjestu injiciranja radioaktivnost je vezana na velike proteinske molekule, dok je u plazmi vezana na male molekule, što ukazuje na brzi sistemski metabolizam supstrata. 60% radioaktivnosti izlučilo se u mokraću unutar 24 sata nakon primjene. Toksin se vjerojatno metabolizira pomoću proteaza i molekularnih komponenti koje se recikliraju uobičajenim metaboličkim putevima.

Klasična ispitivanja apsorpcije, distribucije, biotransformacije i eliminacije (ADME) djelatne tvari još nisu provedena zbog prirode ovog proizvoda.

### b) Karakteristike kod pacijenata

Pretpostavlja se da kod primjene terapijskih doza dolazi do slabe sistemske distribucije lijeka VISTABEL. Klinička ispitivanja u kojima je primijenjena elektromiografska tehnika na pojedinačnim mišićnim vlaknima pokazale su povećanu elektrofiziološku neuromuskularnu aktivnost u mišićima udaljenim od mjesta injiciranja, koja nije praćena kliničkim znakovima ili simptomima.



### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U reproduktivnim ispitivanjima provedenima na miševima, štakorima i kunićima embrionalna toksičnost zabilježena je pri primjeni visokih doza (zakašnjela osifikacija i smanjena fetalna težina). Nisu zabilježeni teratogeni učinci u tih vrsta. U štakora je štetni učinak na plodnost mužjaka i estrogenski ciklus i plodnost kod ženki zabilježen samo pri primjeni visokih doza. Ispitivanja akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti, mutagenosti, antigenosti i krvne podudarnosti nisu pokazale neuobičajene lokalizirane ili sistemske štetne učinke pri primjeni klinički značajnih doza.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Ljudski albumin  
Natrijev klorid

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije, preporučuje se odmah upotrijebiti otopinu. Međutim, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost otopine u trajanju do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8 °C.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici (staklo tipa I) s čepom od klorobutilne gume i aluminijskim zatvaračem.

Bočica sa 50 Allergan jedinica botulinskog toksina tip A.

Bočica sa 100 Allergan jedinica botulinskog toksina tip A.

Sadržaj pakiranja: 1 bočica u kutiji.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija otopine treba se obaviti prema pravilima dobre prakse, osobito poštujući pravila asepse. VISTABEL se rekonstituira sa sterilnom, normalnom fiziološkom otopinom bez konzervansa (0,9% otopina natrijevog klorid za injekciju). Kao što je navedeno u donjoj tablici razrjeđivanja, odgovarajuća količina sterilne, normalne fiziološke otopine bez konzervansa (0,9% otopina natrijeva klorida za injekciju) mora se uvući u štrcaljku kako bi se dobila koncentracija rekonstituirane otopine od 4 jedinice/0,1 ml;

Veličina bočice	Količina dodanog otapala (sterilna, normalna fiziološka otopina bez konzervansa (0,9% otopina natrijeva klorida za injekciju)	Dobivena doza (Jedinice po 0,1 ml)
50 jedinica	1,25 ml	4,0 jedinice
100 jedinica	2,5 ml	4,0 jedinice

Središnji dio gumenog čepa mora se očistiti alkoholom.

Kako bi se izbjegla denaturacija lijeka VISTABEL, otopina se priprema polaganim injiciranjem otapala u bočicu te blagim okretanjem bočice, izbjegavajući formiranje mjehurića. Bočica se mora baciti ukoliko vakuum ne uvuče otapalo u bočicu. Nakon rekonstitucije, otopinu treba vizualno provjeriti prije korištenja. Smije se upotrijebiti samo bistra, bezbojna do žućkasta otopina bez čestica.

Obavezno je da se VISTABEL primjenjuje u liječenju samo jednog pacijenta tijekom samo jednog ciklusa.

#### **Postupak za sigurno zbrinjavanje bočica, štrcaljki i ostalog upotrijebljenog materijala:**

Odmah nakon uporabe i prije zbrinjavanja, neiskorištena rekonstituirana otopina lijeka VISTABEL u bočici i/ili štrcaljki mora biti inaktivirana s 2 ml razrijeđene otopine natrijeva hipoklorita (0,5 % ili 1%) te zbrinuta sukladno nacionalnim propisima.

Upotrijebljene bočice, štrcaljke i ostali materijali ne smiju se isprazniti i moraju se baciti u odgovarajuće spremnike te ih se mora zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

#### **Preporuke u slučaju nezgode pri rukovanju botulinskim toksinom.**

U slučaju nezgode pri rukovanju lijekom, bilo u vakuumski osušenom ili rekonstituiranom stanju, moraju se odmah poduzeti odgovarajuće mjere opisane niže:

- Toksin je jako osjetljiv na toplinu i na određene kemijske agense
- Svako prolijevanje mora se očistiti: apsorbirajućim materijalom natopljenim u otopini natrijeva hipoklorita (Javelova otopina) u slučaju vakuumski osušenog proizvoda ili suhim apsorbirajućim materijalom u slučaju rekonstituiranog lijeka
- Kontaminirane površine moraju se očistiti apsorbirajućim materijalom natopljenim u otopini natrijeva hipoklorita (Javelova otopina) i onda osušiti.
- Ukoliko se bočica razbije, pažljivo treba pokupiti komadiće stakla i obrisati lijek kao što je navedeno gore, pritom pazeći da se ne porežete.
- Ukoliko poprskate kožu, potrebno ju je oprati otopinom natrijeva hipoklorita i potom temeljito isprati s puno vode.
- Ukoliko dođe do prskanja u oči, potrebno je temeljito isprati oči s puno vode ili oftalmološkom otopinom za ispiranje
- Ukoliko se operator ozlijedi (poreže, ubode), postupiti kao što je opisano gore i poduzeti odgovarajuće mjere ovisno o injiciranoj dozi

**Ove posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom se moraju strogo slijediti.**

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie d.o.o.  
Strojarska cesta 20  
10000 Zagreb  
Hrvatska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-430530691

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

21.12.2011./ 27.05.2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. ožujka 2023.