

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
№-24 05 / КМ РД	03.07.08
Одобрено:	01.07.2008

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ВИСТАБЕЛ, 4 Allergan Units/0.1 ml, прах за инжекционен разтвор
VISTABEL, 4 Allergan Units/0.1 ml, powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ботулинов токсин тип А¹ (*Botulinum Toxin Type A1*) 4 Allergan units в 0,1ml
приготвен разтвор.

¹от *Clostridium botulinum*

Allergan units не са взаимозаменяеми с други продукти, съдържащи ботулинов токсин.

Флакон от 50 единици.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

Бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ВИСТАБЕЛ е показан за временно подобряване на външния вид на умерени до силно изразени вертикални бръчки между веждите, които се виждат при намръщване при възрастни хора < 65 години, когато изразеността на тези бръчки има важно психологично въздействие върху пациента.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Като се има пред вид, че единиците ботулинов токсин са различни, в зависимост от лекарствените продукти, дозите ботулинов токсин не са взаимозаменяеми между различните продукти.

Има ограничени данни от клинични проучвания фаза 3 с ВИСТАБЕЛ при пациенти над 65 години (вж. точка 5.1). Докато не бъдат проведени повече проучвания в тази възрастова група, ВИСТАБЕЛ не се препоръчва при пациенти над 65 години.

Безопасността и ефикасността на ВИСТАБЕЛ при лечението на вертикални бръчки между веждите (известни като глабеларни гънки) при лица под 18 години не са доказани. Не се препоръчва употребата на ВИСТАБЕЛ при лица под 18 години (вж. точка 4.4).

ВИСТАБЕЛ трябва да се прилага само от лекари с подходяща квалификация и опит при това лечение и притежаващи необходимото оборудване.

След приготвяно, ВИСТАБЕЛ, трябва да се употреби само за един сеанс от един пациент.



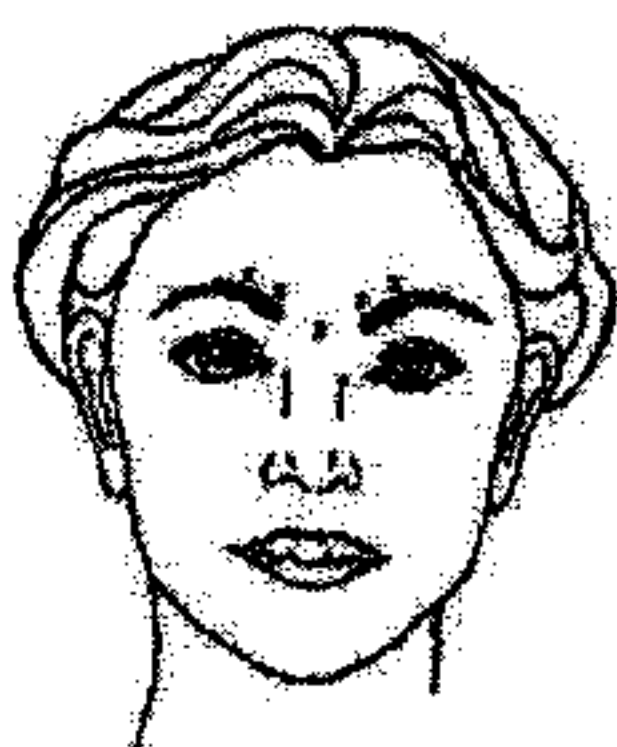
Препоръчваният инжекционен обем на мускулно място е 0,1 ml. Вижте, също така, таблицата за разреждане в точка 6.6.

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

Трябва да се внимава ВИСТАБЕЛ да не бъде инжектиран в кръвоносен съд, когато се инжектира във вертикалните бръчки между веждите, наричани също така глабеларни гънки.

Приготвеният ВИСТАБЕЛ (50 U/1,25 mL) се инжектира посредством стерилна игла с размер 30.0,1 mL

(4 U) се прилага на всяка от 5-те инжекционни места: 2 инжекции във всеки мускул коругатор (*corrugator*) и 1 инжекция в мускул процерус (*procerus*) до обща доза от 20 U. Преди инжектиране, палецът или показалецът трябва да бъдат поставени стабилно под орбиталния ръб, за да се предотврати екстравазация под орбиталния ръб. Иглата трябва да бъде насочена нагоре и медиално по време на инжектирането. За да се намали рискът от птоза, инжекциите в близост с горния повдигач на клепача [*levator palpebral superioris*] трябва да се избягват, особено при пациенти с по-широки комплекси на депресорите на веждите (*depressor supercilii*). Инжекциите в мускул коругатор (*corrugator*) трябва да се правят в централната част на този мускул, най-малко 1 cm над извивката на веждите.



Подобрието на силно изразените вертикални бръчки между веждите (глабеларни гънки) обикновено настъпва до една седмина след лечението. Ефектът е бил демонстриран до 4 месеца след инжекцията.

Лечебните интервали не трябва да бъдат по-чести от всеки три месеца. В случай на лечебен неуспех или намален ефект след повтарящи се инжекции, трябва да се приложат алтернативни лечебни методи.

Обща информация

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

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

В случай на недостатъчна доза и при отсъствие на нежелани реакции в резултат на първия лечебен сеанс, започнете втори лечебен сеанс, както следва:

- i) Обмислете промяна на общата доза до 40 или 50 единици, като вземете пред вид анализа на неуспеха на предходното лечение;
- ii) Трябва да се поддържа най-малко тримесечен интервал между двата лечебни сеанса.

4.3 Противопоказания

ВИСТАБЕЛ е противопоказан,

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



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Задължително е ВИСТАБЕЛ да се употреби за лечение само на един пациент по време на един сеанс. Излишният неизползван продукт трябва да се изхвърли, както е обяснено подробно в точка 6.6. Трябва да се вземат особени предпазни мерки при приготвянето и приложението на продукта, както и при инактивирането и изхвърлянето на останалия неупотребен разтвор (вж. точка 6. б).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза т.е. „не съдържа натрий”

Съответната анатомична структура и всякакви промени в анатомичната структура, свързани с предходни хирургични процедури, трябва да бъдат разбрани преди приложението на ВИСТАБЕЛ. Препоръчаната доза и честота на приложение на ВИСТАБЕЛ не трябва да се превишават.

Анафилактична реакция може да настъпи много рядко след инжектиране на ботулинов токсин. Следователно, на разположение трябва да има епинефрин (адреналин) или някои други анти-анафилактични мерки.

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

Пациентите или лицата, които се грижат за тях трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ, ако се появят нарушения при гълтане, говор или дишане. Прекалено често или прекомерно дозиране може да засили опасността от образуване на антителя. Образуването на антителя може да доведе до неуспех на лечението с ботулинов токсин тип А дори при други показания.

Налага се внимание, когато се прилага ВИСТАБЕЛ при наличие на възпаление на предвиденото(ите) за инжектиране място/а или когато прицелният мускул показва прекомерна слабост или атрофия. Също така трябва да се подходи внимателно, когато ВИСТАБЕЛ се прилага при лечение на пациенти с амиотрофична латерална склероза или с периферни нервно-мускулни нарушения.

Ефекта от приложението на различни серотипове ботулинови невротоксини по едно и също време или няколко месеца отстояние един от друг е неизвестен. Прекомерна невромускулна слабост може да бъде усилена от приложението на друг ботулинов токсин преди отзвучаването на ефекта на предшестващ ботулинов токсин.

Употребата на ВИСТАБЕЛ не се препоръчва при лица под 18 години или при пациенти над 65 години.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Теоретично, ефектът на ботулиновия токсин може да се засили от аминокликозидни антибиотици, спектиномицин или други лекарствени продукти, които повлияват нервно-мускулното предаване (напр. мускулни релаксанти от тубокураринов тип).

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ботулинов токсин тип А при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. 5.3) риск при хора не е известен.



ВИСТАБЕЛ не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Няма информация дали ВИСТАБЕЛ се излъчва с човешката кърма. Не се препоръчва употребата на ВИСТАБЕЛ по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Обръща се внимание на шофиращите превозни средства и лицата, работещи с машини на потенциалните рискове от астения, мускулна слабост, замаяност и зрителни нарушения, свързани с употребата на този лекарствен продукт, които могат да направят опасно шофирането или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

a) Общи

Въз основа на данни от контролирани клинични изпитвания, процентът на пациентите, при които се очаква да се проявят нежелани реакции след лечение с ВИСТАБЕЛ е 23,5% (плацебо: 19,2%). Тези нежелани реакции могат да са свързани с лечението, техниката на инжектиране или с двете.

Като цяло, нежеланите реакции настъпват през първите няколко дни след инжектирането и са преходни. Повечето съобщени нежелани реакции са били леки до умерено тежки.

Очакваното фармакологично действие на ботулиновия токсин е локална мускулна слабост. Спадането на клепача, което може да бъде свързано с техниката (на приложение), е в съответствие с фармакологичното действие на ВИСТАБЕЛ. Във връзка с инжектирането могат да се наблюдават болка/парене/боцкане, оток и/или посиняване, както се очаква при всяка инжекционна процедура.

b) Нежелани лекарствени реакции - честота

Честотата е определена както следва: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Много редки ($< 1/10000$).

Инфекции и инфестации

Нечести: Инфекция

Психични нарушения

Нечести: Безпокойство

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие

Нечести: Изтръпване, замаяност

Нарушения на очите

Чести: Птоза на клепача

Нечести: Блефарит, болка в очите, нарушение на зрението

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: Гадене, сухота в устата

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Еритем



Нечести: Напрегнатост на кожата, оток (лице, клепач, периорбитален), реакция на фоточувствителност, сърбеж, суха кожа

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Локализирана мускулна слабост

Нечести: Мускулно потрепване

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Лицева болка

Нечести: Грипоподобен синдром, астения, температура

c) Допълнителна информация

Следните нежелани реакции са съобщавани рядко, откакто лекарството е пуснато в продажба за лечение на Глабеларните гънки и други клинични показания; обрив, уртикария, пруритус, еритема мултиформе (*erythema multiforme*), псориазо-подобен обрив (*psoriasiform eruption*), анафилактична реакция (ангиоедем, бронхоспазъм), алоpecia, опадане на веждите, шум в ушите, намаляване на слуха.

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

4.9 Предозиране

Няма наблюдавани случаи на системна токсичност в резултат на случайно инжектиране на ботулинов токсин тип А. Няма докладвани случаи на поглъщане на ботулинов токсин тип А. Признаците на предозиране не са очевидни непосредствено след инжектиране. В случай че настъпи случайно инжектиране или поглъщане, пациентът трябва да бъде няколко дни под лекарско наблюдение за признаци и прояви на обща слабост или мускулна парализа.

Трябва да се обсъди хоспитализация за пациенти със симптоми на отравяне с ботулинов токсин тип А (генерализирана слабост, птоза, диплопия, нарушения на гълтането и говора или пареза на дихателните мускули).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: мускулен релаксант, периферно действащи средства,

АТС код: M03A X01

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

След инжектиране, настъпва бързо начално свързване с голям афинитет между токсина и специфичните рецептори на клетъчната повърхност. То е последвано от пренасяване на токсина през плазмената мембрана от рецептор-опосредствена ендцитоза. Накрая, токсинът е отделен в цитозола. Последният процес е придружен от прогресивно потъване на отделянето на ацетилхолин, клиничните признаци са проявени след 3-5 дни, а пиков ефект се наблюдава в рамките на 5-6 седмици след инжектирането.

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



Клинични данни:

537 пациенти с умерено до тежко изразени вертикални бръчки между веждите (глабеларни гънки) при максимално намръщване са били включени в клинични проучвания.

Инжекциите ВИСТАБЕЛ са намалили значително изразеността на глабеларните гънки в продължение на 4 месеца, измерени чрез оценката на изследователя на дълбочината на глабеларната гънка при максимално намръщване и чрез общата оценка на промяната на вида на неговите/нейните вертикални бръчки между веждите (глабеларни гънки) от страна на участника. Някоя от клиничните крайни точки не включва обективна преценка на психологичното въздействие. Тридесет дни след инжектирането 80% (325/405) от лекуваните с ВИСТАБЕЛ пациенти са счетени от изследователите като отговарящи на лечението (никаква или лека изразеност при максимално намръщване), в сравнение с 3% (4/132) от лекуваните с плацебо пациенти. По същото време, 89% (362/405) от лекуваните с ВИСТАБЕЛ пациенти са почувствали, че имат умерено или по-голямо подобрене, в сравнение с 7% (9/132) от лекуваните с плацебо пациенти.

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

a) Общи характеристики на активното вещество:

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

b) Характеристики при пациентите:

Смята се, че при терапевтични дози настъпва слабо системно разпределение на ВИСТАБЕЛ. Клинични проучвания, използващи електромиографски техники върху единично влакно, показват повишена електрофизиологична нервномускулна активност в мускули, отдалечени от мястото на инжектиране, без съпътстващи клинични признаци и прояви.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания върху плодовитостта на мишки, плъхове и зайци, при високи дози наблюдавана е забавена осификация и намалено фетално тегло. Не са наблюдавани тератогенни ефекти. Нежелани реакции върху мъжкия репродуктивен и женския естрогенен цикъл и плодовитост при зайци са наблюдавани само при високите дози.

Проучванията за остра токсичност, хронична токсичност, локална поносимост, мутагенност, антигенност и кръвна съвместимост не показват необичайни нежелани



реакии или системни ефекти при съответните клинични дозови нива.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Човешки албумин
Натриев хлорид

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години.

Препоръчва се незабавно използване на разтвора след приготвяне, независимо от това, че е демонстрирана стабилност за 4 часа при 2°C - 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

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

За условията на съхранение на приготвения лекарствен продукт, вж. точка 6.3,

6.5 Данни за опаковката

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

Флакон от 50 Allergan Units ботулинов токсин тип А - опаковка от един или опаковка от два

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтварянето трябва да се извършва съгласно правилата за добрата практика, специално спазвайки асептика.

ВИСТАБЕЛ трябва да се приготви с 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид без консервант. Както е показано в таблицата за разреждане по-долу, инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) трябва да се изтегли в спринцовката, за да се получи готов разтвор с концентрация от 4U/0,1 ml;

Количество добавен разтворител (0,9% разтвор на натриев хлорид) към флакон от 50 U	Получена доза (Units в 0,1 ml)
1,25 ml	4,0 U



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

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

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

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

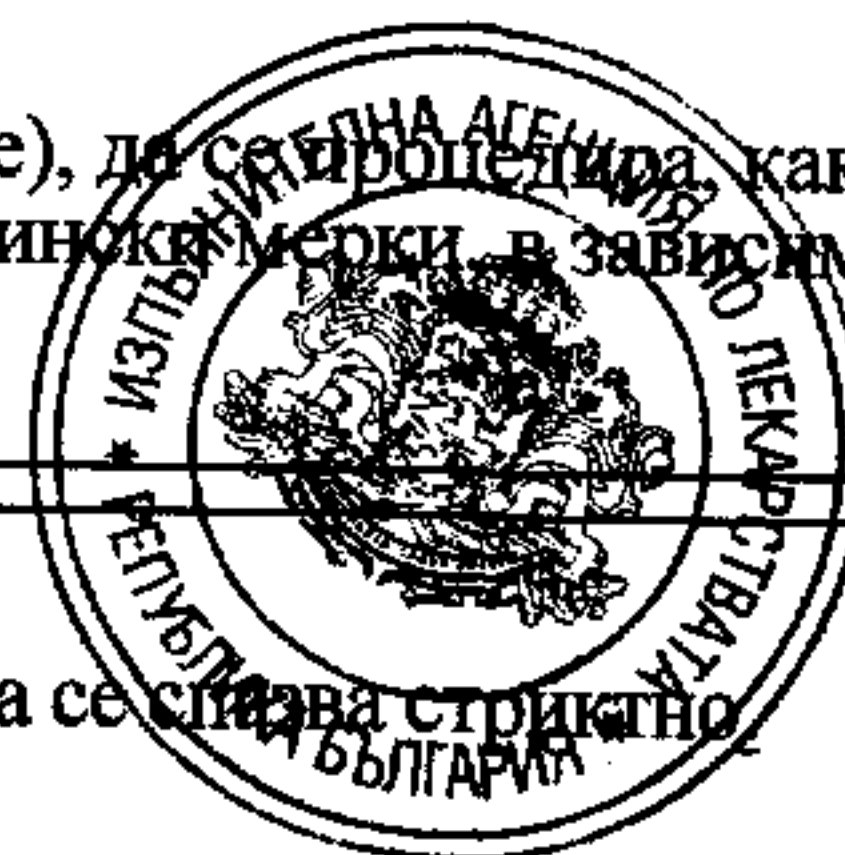
Веднага след употреба и преди изхвърляне, неизползваният готов разтвор на ВИСТАБЕЛ във флакона и/или спринцовката трябва да бъде инактивиран с 2 ml разреден разтвор на натриев хипохлорит 0,5% или 1 % и трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

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

Инструкции в случай на злополука при работа с ботулинов токсин

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

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



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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND

Westport

County Mayo

Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20070117

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

20.11.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2008 г.

