

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VISTABEL[®], 4 Μονάδες Allergan/0,1ml, κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Βοτουλινική τοξίνη τύπου A¹4 μονάδες Allergan ανά 0,1ml ανασυσταθέντος διαλύματος.

¹ *Clostridium botulinum*

Οι μονάδες Allergan δεν είναι ισοδύναμες με άλλων ιδιοσκευασμάτων βοτουλινικής τοξίνης.

Φιαλίδιο των 50 μονάδων, Φιαλίδιο των 100 μονάδων.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.
Λευκή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το VISTABEL[®] ενδείκνυται για την προσωρινή βελτίωση στην εμφάνιση των μετρίων έως και σοβαρών κάθετων γραμμών μεταξύ των φρυδιών που εμφανίζονται κατά το συνοφρύωμα, σε ενήλικες < 65 ετών όταν η σοβαρότητα αυτών των γραμμών έχει σημαντική ψυχολογική επίδραση στον ασθενή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δεδομένου ότι οι μονάδες βοτουλινικής τοξίνης είναι διαφορετικές ανάλογα με το φαρμακευτικό προϊόν, οι δόσεις της βοτουλινικής τοξίνης δεν είναι ισοδύναμες από ένα προϊόν σε άλλο.

Τα κλινικά στοιχεία φάσης 3 για το VISTABEL[®], είναι περιορισμένα σε ασθενείς άνω των 65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.1). Έως ότου πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες για αυτή την ηλικιακή ομάδα το VISTABEL[®] δε συνιστάται σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του VISTABEL[®] στη θεραπεία των κάθετων γραμμών μεταξύ των φρυδιών (γνωστές ως μεσόφρυες γραμμές) σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει αποδειχθεί. Η χρήση του VISTABEL[®] δε συνιστάται σε άτομα κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το VISTABEL[®] πρέπει να παρέχεται μόνο από ιατρούς με κατάλληλη εξειδίκευση, και εμπειρία στη θεραπεία και οι οποίοι διαθέτουν τον απαιτούμενο εξοπλισμό.

Το VISTABEL[®], μετά την ανασύστασή του πρέπει να χρησιμοποιείται σε μία μόνο συνεδρία εγχύσεως (-εων), ανά ασθενή.

Ο συνιστώμενος ενιόμενος όγκος ανά σημείο μυός είναι 0,1 ml. Βλέπε επίσης τον πίνακα ανασύστασης στην παράγραφο 6.6.

Για οδηγίες στη χρήση, στο χειρισμό και στην απόρριψη των φιαλιδίων, βλέπε παράγραφο 6.6.

Οι κάθετες γραμμές μεταξύ των φρυδιών ονομάζονται επίσης μεσόφρυνες γραμμές.

Το ανασυσταθέν VISTABEL® (50 U/1,25 mL) ενίεται με τη βοήθεια μιας στείρας βελόνης 30gauge. Σε καθένα από τα 5 σημεία που θα ενεθούν εγχύονται 0,1 mL (4 U): 2 εγχύσεις σε κάθε επισκύνιο μω των βλεφάρων και 1 στον πυραμοειδή μω της ρινός, συνολικής δόσης 20 U.

Πριν την έγχυση, ο αντίχειρας ή ο δείκτης πρέπει να τοποθετηθεί σταθερά κάτω από την κογχική περιοχή ώστε να αποφεύγεται η εκχύμωση της κογχικής περιοχής. Κατά την έγχυση η βελόνα θα πρέπει να κατευθύνεται προς τα άνω και έσω. Για να μειωθεί ο κίνδυνος πτώσης, εγχύσεις κοντά στον ανεκκτήρα μω του άνω βλεφάρου πρέπει να αποφεύγονται, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεγαλύτερα συμπλέγματα καθελκτήρα μετώπου (οφρυϊκός καθελκτήρας). Οι εγχύσεις του επισκύνιου μωός πρέπει να γίνονται στο κεντρικό τμήμα του μωός σε απόσταση τουλάχιστον 1 cm πάνω από το οφρυϊκό τόξο.



Βελτίωση της σοβαρότητας των κάθετων γραμμών μεταξύ των φρυδιών (μεσόφρυνες γραμμές) γενικά εμφανίζεται εντός μίας εβδομάδος από τη θεραπεία. Έχει αποδειχθεί ότι το αποτέλεσμα διαρκεί έως 4 μήνες μετά την έγχυση. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των θεραπευτικών αγωγών θα πρέπει να είναι τουλάχιστον τρεις μήνες. Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας ή μειωμένου αποτελέσματος μετά από επαναλαμβανόμενες εγχύσεις, θα πρέπει να ακολουθηθούν εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι.

Γενικές πληροφορίες

Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας μετά από την πρώτη θεραπευτική συνεδρία, π.χ. απουσία σημαντικής βελτίωσης από την αρχική κατάσταση, ένα μήνα μετά την έγχυση, πρέπει να πρέπει να γίνουν οι παρακάτω ενέργειες:

- Ανάλυση των αιτιών της αποτυχίας, πχ. ενέθηκαν λανθασμένοι μύες, τεχνική εγχύσεως, σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι της τοξίνης, ανεπαρκής δόση.
- Επανεκτίμηση της καταλληλότητας της θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη τύπου A.

Σε περίπτωση ανεπαρκούς δόσης και εάν δεν παρουσιαστούν δευτερογενείς ανεπιθύμητες ενέργειες σα συνέπεια της πρώτης θεραπευτικής συνεδρίας, επαναλάβετε μια δεύτερη θεραπευτική συνεδρία ως ακολούθως: α) σκεφτείτε πιθανή ρύθμιση της συνολικής δόσης σε 40 ή 50 μονάδες, λαμβάνοντας υπ' όψιν την ανάλυση της αποτυχίας της προηγούμενης θεραπείας, β) ένα μεσοδιάστημα τουλάχιστον τριών μηνών μεταξύ δύο θεραπευτικών συνεδριών πρέπει να διατηρείται.

4.3 Αντενδείξεις

Το VISTABEL® αντενδείκνυται,

- Σε άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στη βοτουλινική τοξίνη τύπου A ή σε κάποιο από τα έκδοχα του σκευάσματος.
- Εάν υπάρχει μυασθένεια gravis ή Σύνδρομο Lambert-Eaton.
- Εάν υπάρχει λοίμωξη στα προτεινόμενα σημεία έγχυσης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Είναι επιτακτικό το VISTABEL® να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αποκλειστικά ενός και μόνο

ασθενή κατά τη διάρκεια μιας μόνο συνεδρίας. Η περίσσεια μη χρησιμοποιηθέντος προϊόντος πρέπει να απορρίπτεται όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις θα πρέπει να παίρνονται κατά την προετοιμασία και χορήγηση του φαρμάκου, καθώς και κατά την αδρανοποίηση και απόρριψη του εναπομείναντος μη χρησιμοποιηθέντος διαλύματος (βλέπε παράγραφο 6.6).

Η σχετική ανατομία, και οι τυχόν μεταβολές της ανατομίας που οφείλονται σε προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις, πρέπει να γίνονται γνωστές πριν από την χορήγηση του VISTABEL®. Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης και της συχνότητας χορήγησης του VISTABEL®.

Μετά την έγχυση της βοτουλινικής τοξίνης μπορεί να παρουσιαστεί πολύ σπάνια αναφυλακτική αντίδραση. Γι' αυτό πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη επινεφρίνη (αδρεναλίνη) ή κάποια άλλα μέτρα αντιμετώπισης της αναφυλακτικής αντίδρασης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανώς συσχετιζόμενες με τη διασπορά της τοξίνης μακριά από το σημείο χορήγησης έχουν πολύ σπάνια αναφερθεί με βοτουλινική τοξίνη (βλέπε παράγραφο § 4.8). Ασθενείς στους οποίους χορηγούνται θεραπευτικές δόσεις μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική μυϊκή αδυναμία. Δε συνιστάται να γίνεται έγχυση Vistabel σε ασθενείς με ιστορικό δυσφαγίας και αναρρόφησης.

Οι ασθενείς ή όσοι τους φροντίζουν πρέπει να ενημερωθούν για την ανάγκη άμεσης ιατρικής βοήθειας εάν παρουσιάσουν διαταραχές στην κατάποση, στην ομιλία ή στην αναπνοή.

Η πολύ συχνή ή υπερβολική δοσολογία ίσως αυξήσει τον κίνδυνο σχηματισμού αντισωμάτων. Ο σχηματισμός αντισωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της θεραπείας με βοτουλινική τοξίνη τύπου Α ακόμη και για άλλες ενδείξεις.

Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν το VISTABEL® χρησιμοποιείται και συνυπάρχει φλεγμονή στα προτεινόμενα σημεία έγχυσης ή όταν εμφανίζεται υπερβολική αδυναμία ή ατροφία στο μυ στόχο. Προσοχή επίσης θα πρέπει να δίνεται όταν το VISTABEL® χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση ή περιφερικές νευρομυϊκές δυσλειτουργίες.

Η χρήση του VISTABEL® δε συνιστάται σε άτομα κάτω των 18 ετών και σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Θεωρητικά, η δράση της βοτουλινικής τοξίνης μπορεί να ενισχυθεί από αμινογλυκοσιδικά αντιβιοτικά, σπεκτινομυκίνη ή από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στη νευρομυϊκή μεταβίβαση (μυοχαλαρωτικά τύπου τουμποκουραρίνης).

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές δοκιμές που να αποδεικνύουν την πιθανότητα κλινικής αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις που να έχουν κλινική σημασία για αυτή την ένδειξη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το VISTABEL® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Γαλουχία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για το εάν το VISTABEL® απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η χρήση του VISTABEL® κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δε συνιστάται.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Προσοχή πρέπει να δίνεται από τους οδηγούς οχημάτων και τους χειριστές μηχανών καθώς υπάρχει πιθανός κίνδυνος εμφάνισης εξασθένησης, μυϊκής αδυναμίας, ζάλης, και οπτικής διαταραχής που σχετίζονται με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, και η οποία μπορεί να καταστήσει την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών επικίνδυνα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α) Γενικά

Σύμφωνα με στοιχεία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που αναμένεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη θεραπεία με VISTABEL® είναι 23,5 % (placebo: 19,2%). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με τη θεραπεία, την τεχνική της έγχυσης, ή και με τα δύο.

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται μέσα στις πρώτες μέρες από την έγχυση και είναι παροδικές. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν μικρής ή μέτριας σοβαρότητας.

Εντοπισμένη μυϊκή αδυναμία αντιπροσωπεύει την αναμενόμενη φαρμακολογική δράση της βοτουλινικής τοξίνης. Η βλεφαρόπτωση, η οποία μπορεί να συνδέεται με την τεχνική, είναι σύμφωνη με την φαρμακολογική δράση του VISTABEL®. Όπως αναμένεται με κάθε ενέσιμη διαδικασία, πόνος/αίσθημα καύσου/νυγμού, οίδημα και/ή μώλωπες μπορεί να συσχετιστούν με την έγχυση.

β) Ανεπιθύμητες αντιδράσεις - συχνότητα

Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως ακολούθως: Πολύ συχνές (>1/10), Συχνές (>1/100, <1/10), Όχι συχνές (>1/1000, <1/100), Σπάνιες (>1/10000, <1/1000), Πολύ σπάνιες (<1/10000)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όχι συχνές: Λοίμωξη

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: Άγχος

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία

Όχι συχνές: Παραισθησία, ζάλη

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές: Βλεφαρόπτωση

Όχι συχνές: Βλεφαρίτιδα, πόνος του οφθαλμού, οπτική διαταραχή

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Όχι συχνές: Ναυτία, ξηροστομία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Ερύθημα

Όχι συχνές: Τάση δέρματος, οίδημα (προσώπου, βλεφάρου, περικογχικό), αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνησμός, ξηροδερμία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: Εντοπισμένη μυϊκή αδυναμία

Όχι συχνές: Μυϊκές συσπάσεις

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Άλγος προσώπου

Όχι συχνές: Σύνδρομο γρίπης, εξασθένιση, πυρετός

γ) Πρόσθετες πληροφορίες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν σπάνια αναφερθεί από την κυκλοφορία της δραστικής ουσίας για άλλες κλινικές ενδείξεις: δερματικά εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος, κνίδωσης και εξανθήματος ψωριασικού τύπου), κνησμός και αλλεργική αντίδραση. Ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανώς συσχετιζόμενες με τη διασπορά της τοξίνης μακριά από το σημείο χορήγησης έχουν πολύ σπάνια αναφερθεί με βοτουλινική τοξίνη (π.χ. μυϊκή αδυναμία, δυσφαγία, ή πνευμονία από εισρόφηση που μπορεί να είναι θανατηφόρα) (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις συστηματικής τοξικότητας ως αποτέλεσμα τυχαίας έγχυσης βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατάποσης βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α. Σημάδια υπερδοσολογίας δεν εμφανίζονται αμέσως μετά την έγχυση. Σε περίπτωση τυχαίας έγχυσης ή κατάποσης, ο ασθενής πρέπει να τεθεί υπό ιατρική παρακολούθηση για αρκετές ημέρες για τυχόν σημεία ή συμπτώματα γενικής αδυναμίας ή μυϊκής παράλυσης.

Ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα δηλητηρίασης από τη βοτουλινική τοξίνη τύπου Α (γενικευμένη αδυναμία, πτώση, διπλωπία, διαταραχές στην κατάποση και στην ομιλία, ή παράλυση των αναπνευστικών μυών) θα πρέπει να μεταφερθούν στο νοσοκομείο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μυοχαλαρωτικά, περιφερικώς δρώντες παράγοντες, κωδικός ATC: M03A X01.

Η βοτουλινική τοξίνη τύπου Α (νευροτοξίνη *Clostridium botulinum*) αποκλείει την περιφερική απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στις προσυναπτικές χολινεργικές νευρικές απολήξεις μέσω της αποδόμησης της SNAP-25, μιας πρωτεΐνης η οποία είναι απαραίτητη για την επιτυχημένη προσκόλληση και απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης από τα κυστίδια που ανευρίσκονται εντός των νευρικών απολήξεων, οδηγώντας σε απονεύρωση του μυός και συνεπώς σε παράλυση.

Μετά την έγχυση, παρατηρείται μία αρχική ταχεία δέσμευση υψηλής συγγένειας της τοξίνης σε ειδικούς υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια. Στη συνέχεια η τοξίνη μεταφέρεται δια μέσου της κυτταροπλασματικής μεμβράνης με επαγόμενη από τον υποδοχέα ενδοκυττάρωση. Τελικά, η τοξίνη απελευθερώνεται στην κυτοσόλη. Αυτή η τελευταία διεργασία συνοδεύεται από προοδευτική αναστολή της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης. Τα κλινικά σημεία καθίστανται έκδηλα εντός 2-3 ημερών, με το μέγιστο αποτέλεσμα να παρατηρείται μέσα σε 5-6 εβδομάδες από την έγχυση.

Η αποκατάσταση, μετά από ενδομυϊκή έγχυση, παρατηρείται υπό φυσιολογικές συνθήκες, μέσα σε 12

εβδομάδες από την έγχυση καθώς εκφύονται νευρικές απολήξεις και επανασυνδέονται με τις τελικές απολήξεις.

Κλινικά δεδομένα:

Σε κλινικές μελέτες έλαβαν μέρος 537 ασθενείς με μέτριες έως σοβαρές κάθετες γραμμές μεταξύ των φρυδιών (μεσόφρυες γραμμές) σε κατάσταση μέγιστου συνοφρυώματος.

Οι εγχύσεις VISTABEL® μείωσαν σημαντικά τη σοβαρότητα των μεσόφρυων γραμμών για χρονικό διάστημα έως και 4 μήνες, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή η σοβαρότητα των μεσόφρυων γραμμών σε κατάσταση μέγιστου συνοφρυώματος και από τη συνολική εκτίμηση από το ίδιο το άτομο της αλλαγής στην εμφάνιση των κάθετων γραμμών μεταξύ των φρυδιών του/της (μεσόφρυες γραμμές). Κανένα από τα κλινικά τελικά σημεία δεν περιλάμβανε αντικειμενική αξιολόγηση της ψυχολογικής επίδρασης. Τριάντα μέρες μετά την έγχυση το 80% (325/405) των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε VISTABEL® θεωρήθηκε από τους ερευνητές ότι ανταποκρίθηκε στη θεραπεία (καθόλου ή ήπιας σοβαρότητας γραμμές σε κατάσταση μέγιστου συνοφρυώματος), σε σχέση με το 3% (4/132) των ασθενών που έλαβαν placebo. Την ίδια στιγμή, το 89% (362/405) των ασθενών που έλαβαν το VISTABEL® ένιωθαν ότι είχαν μέτρια ή καλή βελτίωση, συγκρινόμενο με το 7% (9/132) των ασθενών που έλαβαν placebo.

Οι εγχύσεις VISTABEL® μείωσαν επίσης σημαντικά τη σοβαρότητα των μεσόφρυων γραμμών σε κατάσταση ηρεμίας. Από τους 537 που συμμετείχαν στην έρευνα, το 39% (210/537) είχαν μέτριες έως σοβαρές μεσόφρυες γραμμές σε κατάσταση ηρεμίας (15% των ασθενών δεν είχαν καθόλου γραμμές σε κατάσταση ηρεμίας). Από αυτούς, το 74% (119/161) των ασθενών που έλαβαν το VISTABEL® θεωρήθηκε ότι ανταποκρίνονται στη θεραπεία (καμία ή ήπιας σοβαρότητας) τριάντα μέρες μετά την έγχυση, συγκρινόμενο με το 20% (10/49) των ασθενών που έλαβαν placebo.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά στοιχεία φάσης 3 για το VISTABEL®, σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Μόνο το 6.0% (32/537) των περιστατικών ήταν άνω των 65 ετών και τα συμπεράσματα που λήφθηκαν όσο αφορά την αποτελεσματικότητα ήταν χαμηλότερα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

α) Γενικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας:

Μελέτες κατανομής σε αρουραίους υποδεικνύουν βραδεία διάχυση του συμπλόκου της νευροτοξίνης ¹²⁵I-botulinum A στο γαστροκνήμιο μυ μετά την έγχυση, η οποία ακολουθείται από ταχύ συστηματικό μεταβολισμό και απέκκριση από τα ούρα. Το ποσό του ραδιοεπισημασμένου υλικού στο μυ μειώθηκε ημίσειας ζωής περίπου 10 ώρες. Στο σημείο της έγχυσης, η ραδιενέργεια ήταν δεσμευμένη σε μεγάλα μόρια πρωτεΐνης, ενώ στο πλάσμα δεσμεύτηκε σε μικρά μόρια, γεγονός που υποδεικνύει ταχύ συστηματικό μεταβολισμό του υποστρώματος. Μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση, το 60% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα. Η τοξίνη πιθανώς μεταβολίζεται από πρωτεάσες και η μοριακή συνιστώσα ανακυκλώνεται μέσω φυσιολογικών μεταβολικών οδών.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλασικές μελέτες απορρόφησης, κατανομής, βιομετασχηματισμού και απέκκρισης (ADME) της δραστικής ουσίας λόγω της φύσης του προϊόντος.

β) Χαρακτηριστικά σε ασθενείς:

Πιστεύεται ότι λαμβάνει χώρα μικρή συστηματική κατανομή των θεραπευτικών δόσεων του VISTABEL®. Από κλινικές μελέτες με χρήση ηλεκτρομυογραφικών τεχνικών μονής ίνας αποδεικνύεται αυξημένη ηλεκτροφυσιολογική νευρομυϊκή δραστηριότητα σε απομακρυσμένους μύες από το σημείο της έγχυσης, που δεν συνοδεύεται από οποιαδήποτε κλινικά σημεία ή συμπτώματα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε αρουραίους μετά από ενδομυϊκή χορήγηση περίπου 39 U/kg παρατηρήθηκε οξεία τοξικότητα.

Επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις σε αρουραίους και σε πιθήκους προκάλεσε μυϊκή ατροφία, εκφυλισμό και αναπνευστική παράλυση. Τα επίπεδα στα οποία δεν παρατηρείται ανεπιθύμητη ενέργεια (No Observed Adverse Effect Levels – NOAEL) που εκφράζεται σε U/kg, εκτιμάται σε 16 (αρουραίους, 6 μηνιαίες εγχύσεις), 4 (ενήλικες πιθήκους, 7 εγχύσεις x 1 έγχυση κάθε δεύτερο μήνα), και 8 (νεαρούς πιθήκους, 3 εγχύσεις x 1 έγχυση κάθε 8 εβδομάδες).

Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μείωση της γονιμότητας σε 8 έως 16 U/kg, πιθανώς λόγω παράλυσης των γλουτών του αρσενικού και αλλαγής του κύκλου ωορρηξίας των θηλυκών. Το NOAEL ήταν 4 U/kg για τους αρσενικούς και 8 U/kg για τους θηλυκούς.

Η χορήγηση κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια, είχε ως αποτέλεσμα καθυστέρηση της οστέωσης και μείωση του σωματικού βάρους των εμβρύων σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα. Δεν παρατηρήθηκαν δυσμορφίες ούτε και επιπτώσεις στην εμβρυϊκή βιωσιμότητα. Σε περιγεννητική και μεταγεννητική μελέτη παρατηρήθηκε χαμηλό βάρος γέννησης και μειωμένη βιωσιμότητα των νεογνών. Η δόση χωρίς τοξικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη ήταν 4 U/kg και < 4 U/kg για τη μητρική τοξικότητα.

Μετά τη χορήγηση 0.5 U/kg ημερησίως κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης σε κουνέλια, προκλήθηκε θάνατος της μητέρας και αποβολή, χωρίς όμως τερατογόνο αποτέλεσμα. Το εξελικτικό NOAEL ήταν 0.125 U/kg ημερησίως.

Δεν υπάρχει πιθανότητα μετάλλαξης ή πρόκλησης ρήξης ή θραύσης (όπως π.χ. χρωμοσωμάτων)

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανθρώπινη λευκοματίνη
Χλωριούχο νάτριο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση συνιστάται άμεση χρήση του διαλύματος. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί η σταθερότητά του για 24 ώρες σε 2°C – 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σκόνη σε φιαλίδιο (γυάλινο τύπου I) με πάμα (από ελαστικό) και δακτύλιο ασφαλείας (από αλουμίνιο).

Φιαλίδιο που περιέχει 50 μονάδες Allergan βοτουλινικής τοξίνης τύπου A – συσκευασία του ενός ή συσκευασία των δύο

Φιαλίδιο που περιέχει 100 μονάδες Allergan βοτουλινικής τοξίνης τύπου A – συσκευασία του ενός

ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΜΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝ ΟΛΕΣ ΟΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το VISTABEL® πρέπει να ανασυσταθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% χωρίς συντηρητικά. Η απαιτούμενη, σύμφωνα με τον πιο κάτω πίνακα αραιώσης, ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%), πρέπει να αναρροφηθεί με μία σύριγγα για να επιτευχθεί ανασυσταθέν διάλυμα συγκέντρωσης 4U/0.1 ml.

Ποσό προστιθέμενου διαλύτη (Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%) στο φιαλίδιο των 50 U μονάδων	Επιτυγχανόμενη δόση (Μονάδες ανά 0,1 ml)
1,25 ml	4,0 U

Ποσό προστιθέμενου διαλύτη (Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%) στο φιαλίδιο των 100 U μονάδων	Επιτυγχανόμενη δόση (Μονάδες ανά 0,1 ml)
2,5 ml	4,0 U

Το κεντρικό μέρος του ελαστικού πάματος, πρέπει να καθαρίζεται με αλκοόλη.

Για να αποφευχθεί η μετουσίωση του VISTABEL®, το διάλυμα προετοιμάζεται ενίοντας το διαλύτη αργά μέσα στο φιαλίδιο και το φιαλίδιο ανακινείται ελαφρά αποφεύγοντας τον σχηματισμό φυσαλίδων. Το φιαλίδιο πρέπει να απορριφθεί εάν κενό αέρος δεν επιτρέψει στο διαλύτη να εισέλθει σε αυτό. Μετά την ανασύστασή του, και πριν χρησιμοποιηθεί, το διάλυμα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο και χωρίς ξένα σωματίδια.

Είναι επιτακτικό το VISTABEL® να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός μόνο ασθενή κατά τη διάρκεια μιας απλής συνεδρίας.

Λαδιακασία που πρέπει να ακολουθείται για την ασφαλή απόρριψη των φιαλιδίων, των συριγγών και των υλικών που χρησιμοποιήθηκαν:

Αμέσως μετά την χρήση και πριν την απόρριψη, η μη χρησιμοποιηθείσα ποσότητα ανασυσταθέντος διαλύματος VISTABEL® που έχει απομείνει στο φιαλίδιο και/ή στη σύριγγα πρέπει να αδρανοποιηθεί, με 2 ml αραιού διαλύματος υποχλωριώδους νατρίου 0,5% ή 1 % και πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Χρησιμοποιημένα φιαλίδια, σύριγγες και υλικά δεν πρέπει να αδειάζονται και πρέπει να απορρίπτονται σε κατάλληλους περιέκτες και σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Συστάσεις στην περίπτωση ατυχήματος κατά τον χειρισμό της βοτουλινικής τοξίνης.

Σε περίπτωση ατυχήματος κατά τον χειρισμό του προϊόντος, είτε στην ξηρή-υπό κενό κατάσταση είτε μετά την ανασύστασή του, θα πρέπει αμέσως να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα που περιγράφονται παρακάτω.

- Η τοξίνη είναι πολύ ευαίσθητη στη ζέστη και σε ορισμένους χημικούς παράγοντες.
- Εάν χυθεί προϊόν θα πρέπει να καθαριστεί: είτε με κάποιο απορροφητικό υλικό εμποτισμένο σε διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (διάλυμα χλωρίνης) για προϊόν σε ξηρή-υπό κενό κατάσταση, είτε με κάποιο στεγνό απορροφητικό υλικό για ανασυσταθέν προϊόν.

- Οι επιφάνειες που ήρθαν σε επαφή με το προϊόν πρέπει να καθαρίζονται με απορροφητικό υλικό εμποτισμένο σε διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (διάλυμα χλωρίνης) και έπειτα να στεγνώνονται.
- Εάν ένα φιαλίδιο σπάσει, συλλέξτε προσεκτικά τα κομμάτια του γυαλιού και καθαρίστε το προϊόν ακολουθώντας τη διαδικασία που αναφέρεται πιο πάνω, προσέχοντας να μην κοπείτε.
- Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (διάλυμα χλωρίνης) και στη συνέχεια ξεπλύνετε πολύ καλά με άφθονο νερό.
- Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με τα μάτια, ξεπλύνετε πολύ καλά με άφθονο νερό ή με διάλυμα για οφθαλμικές πλύσεις.
- Εάν το άτομο που θα κάνει την έγχυση τραυματιστεί (κοπεί ή τρυπηθεί), ακολουθείστε τη διαδικασία που αναφέρεται πιο πάνω και λάβετε τα κατάλληλα ιατρικά μέτρα ανάλογα με τη δόση που έχει εγχυθεί.

Οι οδηγίες για τη χρήση, το χειρισμό και την απόρριψη πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Westport
County Mayo
Ireland

Αντιπρόσωπος στην Ελλάδα
NEXUS MEDICALS A.E.
Λεωφ. Μαρκοπούλου-Σουνίου
190 03 Μαρόπουλο Αττικής
Τηλ. 229 90 41 350

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

40888/16-06-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

23/09/2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2007