

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

VISTABEL, 4 Allergan-enheter/0,1 ml, pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Botulinumtoksin type A<sup>1</sup> .....4 Allergan-enheter per 0,1 ml rekonstituert oppløsning.

<sup>1</sup> fra *Clostridium botulinum*

Allergan-enheter tilsvarer ikke enheter for andre preparater med botulinumtoksin.

Hetteglass med 50 enheter.

Hetteglass med 100 enheter.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt pulver.

VISTABEL ser ut som et tynt, hvitt bunnfall som kan være vanskelig å se på bunnen av hetteglasset.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

VISTABEL er indisert for midlertidig bedring av utseendet:

- moderate til kraftige vertikale rynker mellom øyebrynene som er synlige når man rynker pannen maksimalt (glabellalinjer) og/eller
- moderate til kraftige vifteformede rynker ved øyekroken som er synlige ved maksimal smiling (kråketær/smilerynker) og/eller
- moderate til kraftige pannerynker som er synlige ved maksimal heving av øyebrynene,

når graden av ansiktsrynker har en viktig psykologisk betydning hos voksne pasienter.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Se spesifikke anbefalinger for hver indikasjon beskrevet nedenfor.

Botulinumtoksin-enheter er forskjellige fra preparat til preparat. Doser som er anbefalt i Allergan-enheter, er forskjellige fra de for andre botulinumtoksinpreparater.

#### Eldre pasienter

Det foreligger begrensede kliniske fase 3-data med VISTABEL hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.1). Ingen spesifikke dosejusteringer er nødvendig ved bruk hos eldre.

#### Pediatrik populasjon

VISTABELs sikkerhet og effekt ved behandlingen av glabellalinjene, som er synlige når man rynker pannen maksimalt, eller kråketær, som er synlige ved maksimal smiling, eller pannerynker ved

maksimal heving av øyebrynene, hos individer under 18 år er ikke klarlagt. Bruk av VISTABEL anbefales ikke til individer under 18 år (se pkt. 4.4).

#### Administrasjonsmåte

VISTABEL bør kun gis av leger med relevante kvalifikasjoner og ekspertise innen behandlingen og bruk av nødvendig utstyr.

Etter rekonstitusjon må VISTABEL kun brukes til én behandling pr. pasient. Overflødig, ubrukt produkt må kastes som anvist i pkt. 6.6. Spesiell forsiktighet bør utvises ved tilberedning og administrasjon av produktet så vel som ved inaktivering og kasting av rester av ubrukt oppløsning (se pkt. 4.4 og 6.6).

Anbefalt injeksjonsvolum pr. injeksjonssted er 0,1 ml. Se også fortynningstabellen i pkt. 6.6.

For bruksanvisning, håndtering og destruksjon, se pkt. 6.6.

Det bør utvises forsiktighet for å unngå at VISTABEL injiseres i en blodåre når det injiseres inn i de vertikale rynkene mellom øyebrynene (også kjent som glabellalinjer), som er synlige når man rynker pannen maksimalt, eller i laterale, kantale rynker (også kjent som kråketær), som er synlige ved maksimal smilning, eller i pannerynker, som er synlige ved maksimal heving av øyebrynene, se pkt. 4.4.

Behandlingen bør ikke skje hyppigere enn hver tredje måned.

#### Administrasjonsmåte for glabellalinjer som er synlige når man rynker pannen maksimalt

Rekonstituert VISTABEL (50 enheter/1,25 ml eller 100 enheter/2,5 ml) injiseres med steril 30 G kanyle. 0,1 ml (4 enheter) administreres på hvert av de 5 injeksjonsstedene (se figur 1): 2 injeksjoner i hver øyebrynsrynke (korrugatormuskelen) og 1 injeksjon i prokerusmuskelen, totaldose på 20 enheter.

Før injeksjon skal tommel eller pekefinger plasseres fast under kanten av øyehulen for å unngå ekstravasering nedenfor kanten. Kanylen skal rettes oppover og mot midtlinjen under injeksjonen. For å redusere risikoen for øyelokksptose skal maksimaldose på 4 enheter for hvert injeksjonssted og antallet injeksjonssteder ikke overskrides. I tillegg må injeksjoner nær løftemuskelens unngås, spesielt hos pasienter med større pannedepressoriske komplekser (depressor supercilia). Injeksjoner i øyebrynsrynkeren skal settes sentralt i muskelen, med en avstand på minst 1 cm over øyebrynsbuen.

Figur 1:



Det skjer vanligvis forbedring av glabellalinjene, som er synlige når pannen rynkes maksimalt, innen en uke etter behandling. Det er påvist at virkningen varer i opptil 4 måneder etter injeksjonen.

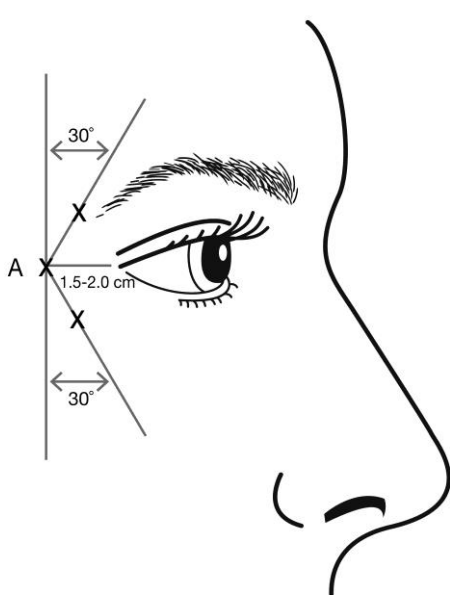
*Administrasjonsmåte for kråketær som er synlige ved maksimalt smiling*

Rekonstituert VISTABEL (50 enheter/1,25 ml eller 100 enheter/2,5 ml) injiseres med en steril 30 G kanyle. 0,1 ml (4 enheter) administreres på hver av de tre injeksjonsstedene på hver side (seks injeksjonssteder totalt) av den laterale orbicularis oculi-ringmuskelen, totaldose på 24 enheter i et totalt volum på 0,6 ml (12 enheter på hver side).

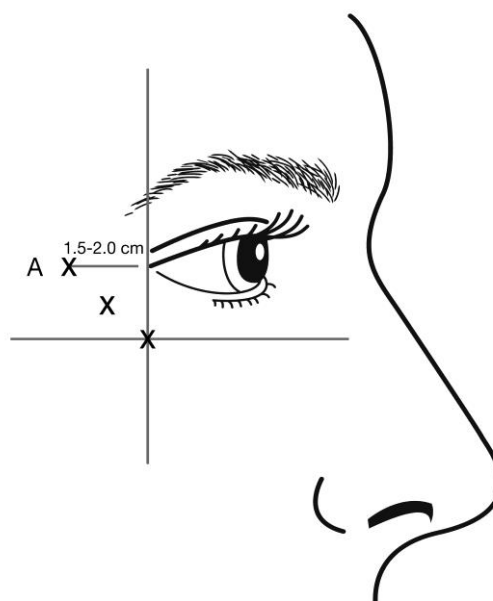
For å redusere risikoen for øyelokksptose, skal maksimaldose på 4 enheter for hvert injeksjonssted og antallet injeksjonssteder ikke overskrides. I tillegg må injeksjonene settes temporal til orbitalranden, med en sikker avstand fra muskelen som kontrollerer øyelokkheving.

Injeksjoner for kråketær skal gis med med kanyletuppens skråkant opp og rettet bort fra øyet. Den første injeksjonen (A) skal gjøres rundt 1,5-2,0 cm temporalt til den laterale kantalen og så vidt temporalt til den orbitale randen. Dersom rynkene i kråketærområdet er over og under lateral kantale, så skal injeksjonen gjøres som vist i figur 2. Dersom rynkene i kråketærområdet primært er under lateral kantale så skal injeksjonen gjøres som vist i figur 3.

Figur 2:



Figur 3:



Når vifteformede rynker ved øyekroken, som er synlige ved maksimal smiling, behandles samtidig med vertikale rynker mellom øyebrynene, som er synlige når man rynker pannen maksimalt, er behandlingsdosen 24 enheter for kråketær og 20 enheter for glabellalinjer (se administrasjonsmåte for glabellalinjer og figur 1), totaldose på 44 enheter i et totalt volum på 1,1 ml.

Forbedring av alvorlighetsgraden på kråketær, som er synlige ved maksimal smiling, i henhold til utprøverens evaluering skjedde vanligvis innen en uke etter behandlingen. Behandlingen har vist seg å være virksom i median fire måneder etter injisering.

#### Administrasjonsmåte for pannerynker som er synlige ved maksimal heving av øyebrynene

Rekonstituert VISTABEL (50 enheter/1,25 ml eller 100 enheter/2,5 ml) injiseres med steril 30 G kanyle. 0,1 ml (4 enheter) administreres på hvert av de 5 injeksjonsstedene i frontalmuskelen, totaldose på 20 enheter i et totalt volum på 0,5 ml (se figur 4).

Totaldosen for behandling av pannerynker (20 enheter) samtidig med glabellalinjer (20 enheter) er 40 enheter/1,0 ml.

For å identifisere plasseringen av de aktuelle injeksjonsstedene i frontalmuskelen, bør det generelle forholdet mellom størrelsen på pasientens panne og fordelingen av muskelaktivitet i frontalis tas i betraktning.

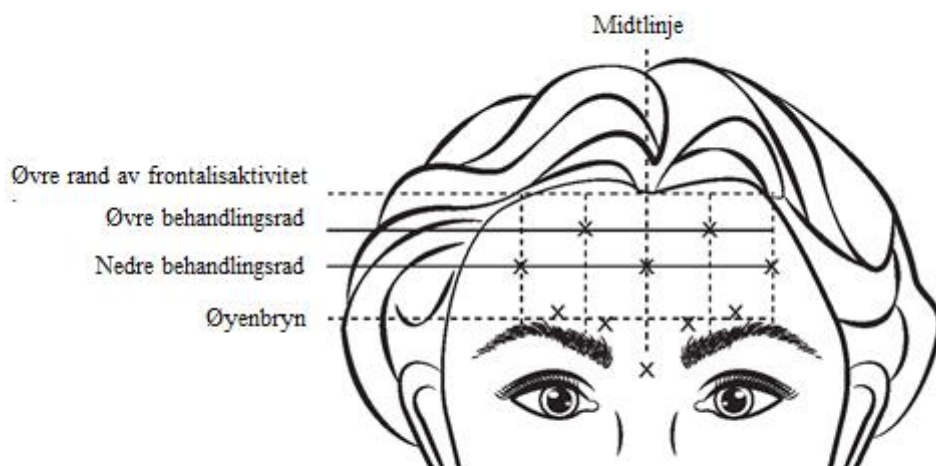
Følgende horisontale behandlingsrader skal plasseres ved lett palpasjon av en avslappet panne og med maksimalt hevede øyebryn:

- Øvre rand for frontalisaktivitet: ca. 1 cm over den øverste pannefolden
- Nedre behandlingsrad: midtveis mellom den øvre randen for frontalisaktivitet og øyebrynene, minst 2 cm over øyebrynene
- Øvre behandlingsrad: Midtveis mellom den øvre randen for frontalisaktivitet og den nedre behandlingsraden

De 5 injeksjonene skal plasseres i krysningspunktene mellom de horisontale behandlingsradene og følgende vertikale orienteringspunkter:

- På den nederste behandlingsraden på ansiktets midtlinje og 0,5-1,5 cm medialt til den palperte temporallinjen; gjenta for den andre siden.
- På den øvre behandlingsraden, midtveis mellom laterale og mediale områder på den nedre behandlingsraden; gjenta for den andre siden.

Figur 4:



Forbedring av alvorlighetsgraden av pannerynker, som er synlige ved maksimal heving av øyebrynene, skjedde innen en uke etter behandling. Det ble påvist effekt i omtrent 4 måneder etter injeksjon.

For samtidig behandling av glabellaliner og kråketær er den totale dosen 64 enheter, bestående av 20 enheter for pannerynker, 20 enheter for glabellaliner (se Administrasjonsmåte for glabellaliner og figur 1) og 24 enheter for kråketær (se Administrasjonsmåte for kråketær, og figur 2 og 3).

### Generell informasjon

Hvis behandlingen ikke lykkes første gang, dvs. hvis det en måned etter injeksjonen ikke er betydelig forbedring i forhold til utgangspunktet, kan følgende fremgangsmåter vurderes:

- Analyse av årsakene til at det mislyktes, f.eks. injeksjon i feil muskler, injeksjonsteknikk, dannelse av toksinnøytraliserende antistoffer, utilstrekkelig dose
- Revurdering av hvorvidt behandling med botulismetoksin type A er hensiktsmessig

Dersom ingen bivirkninger forekommer etter den første behandlingsrunden, kan den andre behandlingsrunden påbegynnes med minst tre måneder mellom de to behandlingsrundene.

I tilfeller med utilstrekkelig dose for glabellaliner, som er synlige når pannen rynkes maksimalt, iverksettes andregangsbehandling ved å justere totaldosen opp til 40 eller 50 enheter. Ta hensyn til analysen av tidligere mislykket behandling,

Effekt og sikkerhet ved gjentatte injeksjoner av VISTABEL utover 12 måneder har ikke blitt vurdert.

### 4.3 Kontraindikasjoner

VISTABEL er kontraindisert:

- hos personer med kjent overfølsomhet overfor botulinumtoksin type A eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene
- ved myasthenia gravis eller Eaton Lambert syndrom
- ved infeksjon på foreslåtte injeksjonssteder.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Spesiell forsiktighet bør utvises ved tilberedning og administrasjon av produktet så vel som ved inaktivering og kasting av rester av ubrukt oppløsning (se pkt. 4.2 og 6.6).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

Før administrasjon av VISTABEL må den aktuelle anatomien og eventuelle endringer i den som følger av tidligere kirurgiske inngrep være kjent, og injeksjon i sårbare anatomiske strukturer må unngås.

Anbefalte doseringer av VISTABEL og anbefalt administrasjonshyppighet bør ikke overstiges.

Det kan i svært sjeldne tilfeller oppstå en anafylaktisk reaksjon etter injeksjon av botulinumtoksin. Adrenalin eller andre tiltak mot anafylaktiske reaksjoner bør derfor være tilgjengelige.

Pasienter med udiagnostiserte nevromuskulære lidelser kan ha økt risiko for klinisk signifikante systemiske effekter, inkludert alvorlig dysfagi og respirasjonshemming, ved vanlige doser av botulinumtoksin type A. I noen av disse tilfellene har dysfagi vedvart i flere måneder og krevd bruk av magesonde (se pkt. 4.3).

Forsiktighet bør også utvises hvis VISTABEL brukes i behandlingen av pasienter med amyotrofisk lateral sklerose eller med perifere nevromuskulære lidelser.

Bivirkninger med mulig årsakssammenheng til spredning av toksin fjernt fra injeksjonsstedet er meget sjeldent rapportert med botulinumtoksin (se pkt. 4.8). Pasienter som behandles med terapeutiske doser kan oppleve betydelig muskelsvakhet. Svelge- og pustevansker er alvorlige og kan medføre dødsfall. Injeksjon av VISTABEL anbefales ikke til pasienter har hatt dysfagi eller aspirasjon.

Pasienter eller omsorgspersoner bør rådes til å oppsøke lege umiddelbart hvis det oppstår plager med svelg, tale eller åndedrettsforstyrrelser.

For hyppig eller for høy dosering kan øke faren for at det dannes antistoffer. Dannelse av antistoffer kan medføre behandlingssvikt med botulinumtoksin type A selv ved andre indikasjoner.

Som forventet for enhver injeksjonsprosedyre har lokale smerter, inflammasjon, parestesi, hypoestesi, ømhet, hevelse/ødem, erytem, lokal infeksjon, blødninger og/eller blåmerker vært forbundet med injeksjonen. Nålerelaterte smerter og/eller angst har medført vasovagale responser, inkludert forbigående symptomatisk hypotensjon og synkope.

Forsiktighet bør utvises når VISTABEL brukes ved betennelse på et foreslått injeksjonssted eller hvis mål-muskelen viser uttalt svakhet eller atrofi.

Det bør utvises forsiktighet for å unngå at VISTABEL injiseres i en blodåre når det injiseres inn i glabellalinjene, som er synlige når man rynker pannen maksimalt, eller i kråketær, som er synlige ved maksimal smiling, eller i pannerynker, som er synlige ved maksimal heving av øyebrynene, se pkt. 4.2.

Det er en risiko for øyelokksptose etter behandling, se pkt. 4.2 for administrasjonsmåte om hvordan man kan minimere denne risikoen.

Bruk av VISTABEL anbefales ikke hos individer under 18 år. Det er begrensede fase 3-kliniske data med VISTABEL hos pasienter over 65 år.

### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Teoretisk kan virkningen av botulinumtoksin forsterkes av aminoglykosidantibiotika, spektinomycin eller andre legemidler som påvirker nevro-muskulær overføring (f.eks. nevro-muskulærblokkerende midler).

Effekten av å administrere ulike serotyper av botulinumnevrotoksin samtidig eller med flere måneders mellomrom er ukjent. Uttalt nevro-muskulær svakhet kan forverres ved administrasjon av et nytt botulinumtoksin før virkningen av et tidligere administrert botulinumtoksin har opphørt.

Det er ikke utført noen konkrete tester som kan påvise muligheten for klinisk interaksjon med andre legemidler. Det er ikke rapportert om andre interaksjoner av klinisk betydning ved denne indikasjonen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av botulinumtoksin type A hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. VISTABEL anbefales ikke under graviditet eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjonsmidler.

### Amming

Det er ingen informasjon om hvorvidt VISTABEL skilles ut i morsmelk. Bruk av VISTABEL under amming kan ikke anbefales.

### Fertilitet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data vedrørende påvirkning av fertilitet ved bruk av botulinumtoksin type A hos fertile kvinner. Studier med hann- og hunnrotter har vist redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. VISTABEL kan imidlertid medføre asteni, muskelsvakhet, svimmelhet og synsforstyrrelser, som kan påvirke kjøring og bruk av maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### **a) Generelt**

I kontrollerte kliniske forsøk for glabellalinjer, som er synlige når pannen rynkes maksimalt, ble det rapportert bivirkninger, som utprøvere vurderte som relaterte til VISTABEL, hos 23,5 % (placebo: 19,2 %) av pasientene. I behandlingsrunde 1 av den pivotale, kontrollerte kliniske studien for kråketær, som er synlige ved maksimalt smiling, ble slike hendelser rapportert i 7,6 % (24 enheter kun for kråketær, som er synlige ved maksimalt smiling) og 6,2 % (44 enheter, 24 enheter for kråketær som ble behandlet samtidig med 20 enheter for glabellalinjer) av pasientene, sammenlignet med 4,5 % av placebo.

I behandlingsrunde 1 i kliniske studier for pannerynker, som er synlige ved maksimal heving av øyebrynene, ble det rapportert bivirkninger, som utprøvere vurderte som relaterte til VISTABEL, hos 20,6 % av pasientene som ble behandlet med 40 enheter (20 enheter til frontalis og 20 enheter til glabellakomplekset) og hos 14,3 % av pasientene behandlet med 64 enheter (20 enheter til frontalis og 20 enheter til glabellakomplekset og 24 enheter til områder med laterale, kantale rynker) sammenlignet med 8,9 % av pasientene som fikk placebo.

Bivirkninger kan føres tilbake til behandlingen, injeksjonsmetoden eller begge deler. Bivirkninger oppstår vanligvis i løpet av de første dagene etter injeksjon, og er forbigående. De fleste rapporterte bivirkningene var av mild til moderat art.

Lokal muskelsvakhet representerer den forventede farmakologiske bivirkningen av botulinumtoksin. Svakheter i nærliggende muskler og/eller muskler langt fra injeksjonsstedet er imidlertid rapportert. Blefaroptose, som kan være forbundet med teknikk, har sammenheng med VISTABELs farmakologiske virkning. Som forventet ved enhver injeksjonsprosedyre, kan smerte/brenning/stikking, ødem og/eller blodutredelser være forbundet med injeksjonen. Feber og influensasymptomer er også rapportert etter injeksjoner av botulinumtoksin.

## b) Bivirkninger - hyppighet

Bivirkningene er klassifisert i henhold til systemorganklasse og frekvens som følger: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )

### Glabellalinjer

Følgende bivirkninger ble rapportert i de dobbeltblindede, placebokontrollerte, kliniske studiene etter injeksjon av 20 enheter VISTABEL til behandling av kun glabellalinjer:

Systemorganklasse	Foretrukket betegnelse	Frekvens
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Infeksjon	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Angst	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, parestesi	Vanlige
	Svimmelhet	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Øyelokksptose	Vanlige
	Blefaritt, øyesmerte, synsforstyrrelse (inkl. tåkesyn)	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige
	Munntørrhet	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Erytem, stram hud	Vanlige
	Ødem (ansikt, øyelokk, området rundt øyet), fotosensitivitetsreaksjon, kløe, tørr hud	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Lokalisert muskelsvekkelse	Vanlige
	Muskelrykninger, Mephisto-sign (lateral heving av øyebryn)	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter i ansiktet, ødem på injeksjonsstedet, ekkymose, smerte på injeksjonsstedet, irritasjon på injeksjonsstedet	Vanlige
	Influensasymptomer, asteni, feber	Mindre vanlige

### Kråketær med eller uten glabellalinjer



Følgende bivirkninger ble rapportert i de dobbeltblindede, placebokontrollerte, kliniske studiene etter injeksjon av VISTABEL til behandling av kråketær med eller uten glabellalinjer:

Systemorganklasse	Foretrukket betegnelse	Frekvens
Øyesykdommer	Øyelokksødem	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hematom på injeksjonsstedet*	Vanlige
	Blødning på injeksjonsstedet*	Mindre vanlige
	Smerte på injeksjonsstedet*	Mindre vanlige
	Parestesi på injeksjonsstedet*	Mindre vanlige

\* prosedyrelaterte bivirkninger

#### Pannerynker og glabellalinjer med eller uten kråketær

Følgende bivirkninger ble rapportert i dobbeltblindede, placebokontrollerte, kliniske studier etter injeksjon av VISTABEL til samtidig behandling av pannerynker og glabellalinjer med eller uten kråketær:

Systemorganklasse	Foretrukket betegnelse	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
Øyesykdommer	Øyelokksptose <sup>1</sup>	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Stram hud	Vanlige
	Øyebrynsptose <sup>2</sup>	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mephisto-sign (lateral heving av øyebryn)	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Blåmerker på injeksjonsstedet*	Vanlige
	Hematom på injeksjonsstedet*	Vanlige
	Smerte på injeksjonsstedet*	Mindre vanlige

<sup>1</sup>Median tid til inntreden av øyelokksptose var 9 dager etter behandling

<sup>2</sup>Median tid til inntreden av øyebrynsptose var 5 dager etter behandling

\* prosedyrelaterte bivirkninger

Det ble ikke observert noen endringer i den samlede sikkerhetsprofilen etter gjentatt dosering.

#### c) Erfaring etter markedsføring (frekvens ukjent)

Følgende bivirkninger eller medisinsk relevante bivirkninger har vært rapportert etter at legemidlet ble markedsført til behandling av glabellalinjer, kråketær og andre kliniske indikasjoner:

Systemorganklasse	Foretrukket betegnelse
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi, angioødem, serumsykdom, urtikaria
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi
Nevrologiske sykdommer	Brakial pleksopati, dysfoni, dysartri, ansiktsparese, hypoestesi, muskelsvakhet, myasthenia gravis, perifer nevropati, parestesi, radikulopati, syncope, ansiktsparalyse
Øyesykdommer	Vinkelblokkglaukom (for behandling av blefarospasme), øyelokksptose, lagoftalmus, strabisme, tåkesyn, synsforstyrrelser, tørre øyne, øyelokksødem
Sykdommer i øre og labyrint	Hypakusi, tinnitus, vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Aspirasjonspneumoni, dyspné, bronkospasme, respirasjonsdepresjon, respirasjonssvikt
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, diaré, tørr munn, dysfagi, kvalme, oppkast

Hud- og underhudssykdommer	Alopeci, øyebrynsptose, psoriasislignende eksem, erythema multiforme, hyperhidrose, madarose, kløe, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelatrofi, myalgi, lokale muskelrykninger/ufrivillige muskelsammentrekninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Denervasjonsatrofi, generell sykdomsfølelse, feber

Bivirkninger med mulig årsakssammenheng til spredning av toksinet fjernt fra injeksjonsstedet er meget sjeldent rapportert med botulinumtoksin (for eksempel muskelsvakhet, dysfagi, forstoppelse eller aspirasjonspneumoni som kan være fatalt) (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Overdosering med VISTABEL er et relativt begrep og avhenger av dose, injeksjonssted og underliggende vevsegenskaper. Det er ikke rapportert om noen tilfeller av systemisk toksisitet som følge av utilsiktet injeksjon med botulinumtoksin type A. For høye doser kan medføre generell og uttalt nevromuskulær paralyse lokalt eller langt unna injeksjonsstedet. Det er ikke rapportert om noen tilfeller av inntak av botulinumtoksin type A.

Det oppstår ingen synlige tegn på overdosering umiddelbart etter injeksjonen. Dersom legemidlet injiseres eller svelges ved et ulykkestilfelle, må pasienten holdes under medisinsk overvåking i flere dager for å oppdage eventuelle tegn eller symptomer på systemisk svekkelse eller muskellammelser. Pasienter som viser symptomer på botulinumtoksin type A-forgiftning (generell svekkelse, ptose, diplopi, problemer med tale- og svelgefunksjon eller parese av åndedrettsmuskler), bør vurderes innlagt på sykehus.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre perifert virkende muskelrelakserende midler, ATC-kode M03AX01.

Botulinumtoksin type A (*Clostridium botulinum* nevrotoksin) blokkerer perifer frisetting av acetylkolin ved presynaptiske kolinerge nerveterminaler ved å spalte SNAP-25, et protein som er nødvendig for en vellykket binding og frisetting av acetylkolin fra vesikler i nerveendene. Dette fører til denervering av muskelen og derfor til paralyse.

Etter injeksjon oppstår det innledningsvis en rask høyaffinitetsbinding av toksin til spesifikke celleoverflatereseptorer. Etter dette passerer toksinet plasmamembranen ved reseptormediert endocytose. Toksinet frisettes til slutt i cytosol. Den siste prosessen ledsages av progressiv hemming av frisetting av acetylkolin. Kliniske tegn vises i løpet av 2-3 dager, med maksimal effekt innen 5 til 6 uker etter injeksjon.

Restitusjon etter intramuskulær injeksjon skjer normalt innen 12 uker etter injeksjonen, etter hvert som nerveterminaler vokser ut og kobles til endeplatene.

## Kliniske data:

### *Glabellalinjer*

537 pasienter med moderate til kraftige glabellalinjer, som er synlige ved maksimal rynking av pannen, er inkludert i kliniske studier. '

Ut fra studielegenes målinger av dybden på glabellalinjen ved maksimal rynking av pannen, og pasientenes egen helhetlige vurdering av forandring i utseendet til glabellalinjene, som var synlige ved maksimal rynking av pannen, ga injeksjoner med VISTABEL betydelig reduksjon av glabellalinjene i opptil 4 måneder. Ingen av de kliniske endepunktene omfattet en objektiv vurdering av den psykologiske betydningen. Tretti dager etter injeksjon ble 80 % (325/405) av pasientene som var behandlet med VISTABEL, av studielege vurdert å svare på behandlingen (ingen eller fine linjer når pannen rynkes), sammenlignet med 3 % (4/132) av pasientene som var behandlet med placebo. Ved samme tidspunkt følte 89 % (362/405) av pasientene som var behandlet med VISTABEL, at de opplevde moderat eller bedre forbedring, sammenlignet med 7 % (9/132) av pasientene som var behandlet med placebo.

Injeksjoner med VISTABEL ga også en signifikant reduksjon av glabellalinjene når musklene var avslappet. Av de 537 pasientene som var inkludert, hadde 39 % (210/537) moderate til kraftige glabellalinjer når musklene var avslappet (15 % hadde ingen linjer når musklene var avslappet). Av disse ble 74 % av pasientene (119/161), som var behandlet med VISTABEL vurdert å respondere på behandlingen (ingen eller svake linjer) tretti dager etter injeksjon, sammenlignet med 20 % (10/49) av pasienter behandlet med placebo.

Det foreligger begrensede kliniske fase 3-data med VISTABEL hos pasienter over 65 år. Kun 6,0% (32/537) av pasientene var > 65 år, og de oppnådde effektresultatene var lavere i denne gruppen.

### *Kråketær*

1362 pasienter med moderate til kraftige kråketær, som var synlige ved maksimal smiling, enten alene (N-445, Studie 191622-098) eller sammen med moderate til kraftige glabellalinjer, som var synlige ved maksimum rynking av pannen (N-917, Studie 191622-099), ble innmeldt.

VISTABEL injeksjoner førte til vesentlig reduksjon av alvorlighetsgrad på kråketærne, som var synlige ved maksimal smiling, sammenlignet med placebo på alle tidspunkter ( $p < 0,001$ ) i opp til 5 måneder. Dette ble målt av andelen av pasienter som fikk ingen til svake kråketær, som var synlige ved maksimal smiling, i begge pivotale studiene frem til dag 150 (studiens siste dag) i studie 191622-098 og dag 120 (avslutning av første behandlingsrunde) i studie 191622-099. Andelen av deltagere som fikk ingen til svake kråketær var større hos pasienter med moderate kråketær, som var synlige ved maksimal smiling, ved målelinjen sammenlignet med pasienter med kraftige kråketær, som var synlige ved maksimal smiling, på baseline i henhold til både pasientenes og utprøverens vurdering. Tabell 1 summerer resultatene på dag 30, som er endetidspunktet for hovedeffektivitet.

I studie 191622-104 (utvidelse av studie 191622-099) ble 101 pasienter, som tidligere var randomisert til placebo, innmeldt for å få sin første behandling på 44 enheters dose. Pasienter behandlet med VISTABEL hadde en statistisk signifikant primær effektendepunkt sammenlignet med placebo ved dag 30 etter sin første aktive behandling. Responsraten var lik 44 enheter-gruppen ved dag 30 etter første behandling i studie 191622-099. Totalt fikk 123 pasienter 4 behandlingsrunder med 44 enheter VISTABEL til kombinert behandling ved kråketær og glabellalinjer.

Tabell 1. Dag 30 Utprøverens og pasientens vurdering av kråketær, som var synlige ved maksimal smiling

- Respondentrate (% av pasienter som oppnår en kråketær-evaluering ingen eller svak)

Klinisk studie	Dose	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Utprøverens vurdering		Pasientens vurdering	

191622-098	24 enheter (kråketær)	66,7 %* (148/222)	6,7 % (15/223)	58,1 %* (129/222)	5,4 % (12/223)
191622-099	24 enheter (kråketær)	54,9 %* (168/306)	3,3 % (10/306)	45,8 %* (140/306)	3,3 % (10/306)
	44 enheter (24 enheter kråketær; 20 enheter glabellalinjer)	59,0 %* (180/305)	3,3 % (10/306)	48,5 %* (148/305)	3,3 % (10/306)

\*p < 0,001 (VISTABEL kontra placebo)

Forbedringer fra baseline i henhold til pasientens vurdering av kråketær, som var synlige ved maksimal smiling, ble sett for VISTABEL (24 enheter og 44 enheter) sammenlignet med placebo ved dag 30 og på alle tidspunktene som følger hver behandlingsrunde i begge pivotale studiene (p < 0,001).

Behandling med 24 enheter VISTABEL reduserte også alvorlighetsgraden av kråketær ved hvile. Av 528 pasienter som fikk behandling hadde 63 % (33/528) moderat til kraftige kråketær ved hvile på baseline. Av disse var det 58 % (192/330) av pasientene som mottok VISTABEL-behandling som responderte på behandlingen (ingen eller svak alvorlighetsgrad) 30 dager etter injiseringen, sammenlignet med 11 % (39/352) av pasientene som fikk placebo.

Det ble sett forbedringer på respondentenes selvutvurdering av alder og attraktivitet for behandling med VISTABEL (24 enheter og 44 enheter) sammenlignet med placebo ved bruk av Facial Line Outcome (ansiktsrynke-utfall) (FLO-11) spørreskjema ved primær-tidspunktet ved dag 30 (p < 0,001) og alle påfølgende tidspunkter i begge pivotale studiene.

I de pivotale studiene var 3,9 % (53/1362) av pasientene eldre enn 65 år. Pasientene i denne aldersgruppen hadde en behandlingsrespons på 36 % (ved dag 30) for VISTABEL (24 enheter og 44 enheter) i henhold til utprøverens vurdering. Begge aldersgruppene viste statistisk signifikante forbedringer i forhold til placebo da resultatene ble analysert etter aldergruppe ≤ 50 år og > 50 år. Behandlingsresponsen for 24 enheter VISTABEL var lavere i gruppen med respondenter > 50 år i forhold til de som var ≤ 50 år i henhold til utprøverens evaluering (42% og 71,2% respektive).

Den totale VISTABEL behandlingsresponsen for kråketær, som er synlige ved maksimal smiling, var lavere (60 %) enn det som ble observert for glabellalinjer, som er synlige når pannen rynkes maksimalt (80 %).

916 pasienter (517 med 24 enheter og 399 pasienter med 44 enheter) behandlet med VISTABEL fikk analysert prøver for antistoff-formering. Ingen pasienter hadde utviklet tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer.

#### Pannerynker

822 pasienter med moderate til kraftige pannerynker og glabellalinjer, som er synlige ved maksimal sammentrekning, enten alene (N = 254, studie 191622-142) eller sammen med moderate til kraftige kråketær, som var synlige ved maksimal smiling (N = 568, studie 191622-143) ble inkludert i de primære populasjonene for analyse av alle primære og sekundære effektendepunkter. I de kliniske studiene ble pannerynker behandlet i forbindelse med glabellalinjer.

I henhold til både utprøvernes og pasientenes vurderinger var andelen pasienter som fikk ingen til svake pannerynker, som var synlige ved maksimal heving av øyebrynene, etter VISTABEL-injeksjoner større enn for pasienter som ble behandlet med placebo ved dag 30, tidspunktet for det primære effektendepunktet (tabell 2). Andelen av pasienter som fikk minst en 1 grads forbedring i alvorlighetsgraden av pannerynker fra baseline ved avslappet panne, og som fikk ingen eller mild alvorlighetsgrad av øvre ansiktsrynker ved maksimal sammentrekning, er også oppgitt.

Tabell 2: Dag 30: Utprøverens og pasientens vurdering av pannerynker og øvre ansiktsrynker, som var synlige ved maksimal sammentrekning og avslappet panne

Klinisk studie	Endepunkt	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Utprøverens vurdering		Pasientens vurdering	
Studie 191622-142 40 enheter (20 enheter pannerynker + 20 enheter glabellalinjer)	Pannerynker ved maksimal sammentrekning <sup>a</sup>	94,8 % (184/194) p < 0,0005	1,7 % (1/60)	87,6 % (170/194) p < 0,0005	0,0 % (0/60)
	Pannerynker ved avslappet panne <sup>b</sup>	86,2 % (162/188) p < 0,0001	22,4 % (13/58)	89,7 % (174/194) p < 0,0001	10,2 % (6/59)
Studie 191622-143 40 enheter (20 enheter pannerynker + 20 enheter glabellalinjer)	Pannerynker ved maksimal sammentrekning <sup>a</sup>	90,5 % (201/222) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	81,5 % (181/222) p < 0,0005	3,6 % (4/111)
	Pannerynker ved avslappet panne <sup>b</sup>	84,1 % (185/220) p < 0,0001	15,9 % (17/107)	83,6 % (184/220) p < 0,0001	17,4 % (19/109)
Studie 191622-143 64 enheter (20 enheter pannerynker + 20 enheter glabellalinjer + 24 enheter kråketær)	Pannerynker ved maksimal sammentrekning <sup>a</sup>	93,6 % (220/235) p < 0,0005	2,7 % (3/111)	88,9 % (209/235) p < 0,0005	3,6 % (4/111)
	Øvre ansiktsrynker ved maksimal sammentrekning <sup>c</sup>	56,6 % (133/235) p < 0,0001	0,9 % (1/111)	n/a	

<sup>a</sup> Andel av pasienter som fikk ingen eller mild alvorlighetsgrad av FHL ved maksimal heving av øyebrynene

<sup>b</sup> Andel pasienter med minst en 1 grads forbedring fra baseline i alvorlighetsgrad av FHL ved avslappet panne

<sup>c</sup> Andel respondere definert som samme pasient som fikk ingen til svake pannerynker, glabellalinjer og kråketær for hver ansiktsregion ved maksimal sammentrekning

VISTABEL-injeksjoner reduserte signifikant alvorlighetsgraden av pannerynker, som er synlige ved maksimal heving av øyebrynene, sammenlignet med placebo i opptil 6 måneder (p < 0,05): Dette ble målt som andelen pasienter som fikk ingen eller mild alvorlighetsgrad av pannerynker ved maksimal heving av øyebrynene i begge de pivotale studiene; inntil dag 150 i studie 191622-142 (21,6 % med behandling med VISTABEL sammenlignet med 0 % behandlet med placebo) og dag 180 i studie 191622-143 (6,8 % med behandling med VISTABEL sammenlignet med 0 % behandlet med placebo).

Da alle de 3 områdene ble behandlet samtidig i studie 191622-143 (gruppe med 64 VISTABEL-enheter), reduserte VISTABEL-injeksjonene alvorlighetsgraden av glabellalinjer signifikant i opptil 6 måneder (5,5 % med behandling med VISTABEL sammenlignet med 0 % behandlet med placebo), laterale, kantale rynker i opptil 6 måneder (3,4 % med behandling med VISTABEL sammenlignet med 0 % behandlet med placebo) og pannerynker i opptil 6 måneder (9,4 % med behandling med VISTABEL sammenlignet med 0 % behandlet med placebo).

Totalt 116 og 150 pasienter fikk 3 behandlingsrunder i løpet av 1 år med hhv. 40 enheter VISTABEL (20 enheter pannerynker og 20 enheter glabellalinjer) og 64 enheter (20 enheter pannerynker, 20 enheter glabellalinjer og 24 enheter kråketær). Responsraten for forbedring av pannerynker var lik i alle behandlingsrunder.

Ved bruk av FLO-11-spørreskjemaet ble forbedringer i pasientrapporterte oppfatninger av hvor plaget de var av pannerynker, så eldre ut enn sin faktiske alder samt attraktivitet, observert hos en signifikant (p < 0,001) større andel av pasientene som fikk 40 enheter VISTABEL (20 enheter pannerynker og 20 enheter glabellalinjer) og 64 enheter (20 enheter pannerynker, 20 enheter glabellalinjer og 24 enheter kråketær) sammenlignet med placebo på det primære tidspunktet på dag 30 i studiene 191622-142 og 191622-143.

Ved bruk av Facial Lines Satisfaction (ansiktsrynke-tilfredshet) (FLSQ) spørreskjema rapporterte 78,1 % (150/192) av pasientene i studie 191622-142 og 62,7 % (138/220) i studie 191622-143 forbedringer i utseenderelaterte og følelsesmessig virkninger (definert som å føle seg eldre, ha dårlig selvtillit, se sliten ut, føle seg ulykkelig og se sint ut) med behandling med 40 enheter VISTABEL (20 enheter pannerynker og 20 enheter glabellalinjer) sammenlignet med pasienter behandlet med placebo 19,0 % (11/58) i studie 191622-142 og 18,9 % (21/111) i studie 191622-143 på dag 30 ( $p < 0,0001$  i begge studier).

På samme spørreskjema rapporterte 90,2 % (174/193) av pasientene i studie 191622-142 og 79,2 % (175/221, 40 enheter) eller 86,4 % (203/235, 64 enheter) i studie 191622-143 at de var «svært fornøyd» / «stort sett fornøyd» med 40 enheter eller 64 enheter VISTABEL sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (hhv. 1,7 % [1/58], 3,6 % [4/110] i studie 191622-142 og studie 191622-143), på det primære tidspunktet på dag 60 ved bruk av FLSQ ( $p < 0,0001$  i begge studier).

I de pivotale studiene var 3,7 % (22/587) av pasientene eldre enn 65 år. Pasienter i denne aldersgruppen hadde en behandlingsrespons vurdert av utprøveren på 86,7 % (13/15) (på dag 30) for VISTABEL sammenlignet med 28,6 % (2/7) for placebo. Responderratene i denne VISTABEL-behandlede undergruppen var den samme som i totalpopulasjonen, men statistisk signifikans ble ikke oppnådd, og sammenligninger er vanskelig å foreta i forhold til placebo på grunn av det lave antallet pasienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### **a) Virkestoffets generelle egenskaper:**

Distribusjonsstudier hos rotter viser langsom muskelfordeling av  $^{125}\text{I}$ -botulinumnevrotoksin A-kompleks i tykkleggmuskelen (musculus gastrocnemius) etter injeksjon, etterfulgt av rask systemisk metabolisme og urinutskillelse. Mengden radiomerket materiale i muskelen avtok med en halveringstid på ca. 10 timer. På injeksjonsstedet var radioaktiviteten bundet til store proteinmolekyler, mens den i plasma var bundet til små molekyler, noe som indikerer rask systemisk metabolisme av substratet. Innen 24 timer etter dosering ble 60 % av radioaktiviteten utskilt i urinen. Toksin metaboliseres sannsynligvis av proteaser og de molekylære komponentene resirkuleres via ordinære metabolismeveier.

På grunn av produktets beskaffenhet er det ikke utført konvensjonelle studier av absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon (ADME) av virkestoffet.

### **b) Egenskaper hos pasienter:**

Det antas at systemisk distribusjon av VISTABEL i liten grad finner sted ved terapeutiske doser. Kliniske studier der det er benyttet elektromyografiske teknikker med enkeltfibre, har vist økt elektrofysiologisk nevro-muskulær aktivitet i muskler som sitter langt fra injeksjonsstedet, uten relaterte kliniske tegn eller symptomer.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Reproduksjonsstudier hos mus, rotter og kaniner viste embryotoksisitet ved høye doser (forsinket forbering og redusert fostervekt). Teratogene effekter ble ikke sett hos disse artene. Hos rotter forekom bivirkninger på fertilitet hos hanner og østrogensyklus og fertilitet hos hunner kun ved høye doser.

Studier av akutt toksisitet, toksisitet ved gjentatt dosering, lokal toleranse, mutagenitet, antigenisitet og blodkompatibilitet viste ingen uvanlige lokale eller systemiske bivirkninger ved klinisk relevante dosenivåer.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## 6.1 Hjelpetoffer

Humant albumin  
Natriumklorid

## 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

## 6.3 Holdbarhet

3 år.

Oppløsningen anbefales brukt umiddelbart etter rekonstituering. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er imidlertid påvist i 24 timer ved 2°C - 8°C.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver i hetteglass (Type I-glass) utstyrt med kork (klorbutylgummi) og forsegling (aluminium).

Hetteglass med 50 Allergan-enheter av botulinumtoksin type A - pakning med ett eller to hetteglass.

Hetteglass med 100 Allergan-enheter av botulinumtoksin type A - pakning med ett eller to hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering bør foretas i henhold til regler for god praksis, spesielt med hensyn til asepsis.

VISTABEL skal rekonstitueres med steril fysiologisk saltvannsoppløsning (0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning) uten konserveringsmiddel. Som angitt i fortynningstabellen under, skal den nødvendige mengden av steril fysiologisk saltvannsoppløsning (0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning) uten konserveringsmiddel trekkes opp i en sprøyte for å oppnå en rekonstituert oppløsning med en konsentrasjon på 4 Allergan-enheter/0,1 ml.

Hetteglass størrelse	Volum oppløsningsvæske tilsatt (steril fysiologisk saltvannsoppløsning (0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning) uten konserveringsmiddel))	Resulterende dose (Allergan-enheter per 0,1 ml)
50 enheter	1,25 ml	4,0 Allergan-enheter
100 enheter	2,5 ml	4,0 Allergan-enheter

Den midtre delen av gummikorken skal vaskes med alkohol.

For å unngå denaturering av VISTABEL injiseres oppløsningsvæsken langsomt inn i hetteglasset, og glasset roteres forsiktig for å unngå at det dannes bobler. Hetteglasset skal kastes hvis ikke vakuemet trekker oppløsningsvæsken inn i hetteglasset. Når oppløsningen er rekonstituert, bør den inspiseres visuelt før bruk. Bare klar, fargeløs til litt gulaktig oppløsning uten partikler skal brukes.

Det er en forutsetning at VISTABEL kun brukes til behandling av én pasient én gang.

## **Fremgangsmåte for å sikre trygg destruksjon av hetteglass, sprøyter og utstyr som brukes**

Umiddelbart etter bruk, og før destruksjon, må ubrukt rekonstituert VISTABEL-oppløsning i hetteglasset og/eller sprøyten inaktiveres med 2 ml fortynnet natriumhypokloritopløsning, 0,5 % eller 1 %, og det bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Hetteglass, sprøyter og annet utstyr skal ikke tømmes og må kastes i egnede beholdere og destrueres som medisinsk biorisikoavfall i overensstemmelse med lokale krav.

### **Anbefalinger ved eventuelt uhell ved håndtering av botulinumtoksin**

Hvis det oppstår uhell ved håndtering av produktet, enten i vakuomtørret eller rekonstituert tilstand, må de relevante tiltakene beskrevet nedenfor, iverksettes umiddelbart.

- Toksinet er svært følsomt overfor varme og enkelte kjemiske stoffer
- Eventuelt spill må tørkes opp: enten med et absorberende materiale fuktet i en oppløsning av natriumhypokloritt (Javelle-oppløsning) hvis produktet er vakuomtørret, eller med et tørt, absorberende materiale hvis produktet er rekonstituert.
- Kontaminerte flater må rengjøres med et absorberende materiale fuktet i en oppløsning av natriumhypokloritt (Javelle-oppløsning) og deretter tørkes av.
- Hvis et glass er knust, følg fremgangsmåten ovenfor. Samle forsiktig sammen glassbitene og tørk opp produktet. Pass på at du ikke får rifter i huden.
- Hvis væsken spruter på huden, vask med en oppløsning av natriumhypokloritt (Javelle-oppløsning) og skyllderetter grundig med rikelig med vann.
- Hvis det kommer i øynene, skyllderetter grundig med rikelig med vann eller med øyeskyllevæske.
- Hvis den som setter injeksjonen skader seg selv (skjærer/stikker seg), følg ovennevnte prosedyre og iverksett egnede medisinske tiltak i henhold til dosen som er injisert.

Denne instruksjonen vedrørende bruk og håndtering samt destruksjon må følges nøye.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie AS  
Postboks 565  
1327 Lysaker  
Norge

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

03-1787

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.12.2003  
Dato for siste fornyelse: 30.06.2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**



27.03.2023