

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VISTABEL, 4 Allerganeenheden/0,1 ml, poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Botulinumtoxine type A¹4 Allerganeenheden per 0,1 ml gereconstitueerde oplossing.

¹van *Clostridium botulinum*

Allerganeenheden zijn niet uitwisselbaar met andere preparaten van botulinumtoxine.

Injectieflacon met 50 Eenheden.

Injectieflacon met 100 Eenheden.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Wit poeder.

VISTABEL ziet eruit als een dunne witte afzetting die op de bodem van de injectieflacon moeilijk zichtbaar kan zijn.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VISTABEL is geïndiceerd voor de tijdelijke vermindering van de zichtbaarheid van:

- matige tot ernstige verticale lijnen tussen de wenkbrauwen die bij volledig fronsen zichtbaar zijn (fronslijnen) en/of
- matige tot ernstige laterale canthallijnen (kraaienpootjes) die bij een volledige glimlach zichtbaar zijn en/of
- matige tot ernstige voorhoofdlijnen die zichtbaar zijn bij maximaal opgetrokken wenkbrauwen,

wanneer de ernst van de gezichtslijnen een belangrijke psychologische invloed heeft op volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Verwijs naar de specifieke aanbevelingen voor elke hieronder beschreven indicatie.

Botulinumtoxine-eenheden van verschillende producten zijn niet onderling uitwisselbaar. De doseringen die worden aanbevolen in Allerganeenheden zijn niet dezelfde als die van andere preparaten van botulinumtoxine.

Oudere patiënten

Er zijn beperkte gegevens van klinische fase 3-studies met VISTABEL bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.1).

Er is geen specifieke dosisaanpassing nodig voor het gebruik bij oudere patiënten.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van VISTABEL bij de behandeling van fronslijnen zichtbaar bij een volledige frons, kraaienpootjes zichtbaar bij een volledige glimlach of voorhoofdlijnen die zichtbaar zijn bij maximaal opgetrokken wenkbrauwen bij personen jonger dan 18 jaar werden niet onderzocht. Het gebruik van VISTABEL wordt niet aanbevolen bij personen jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

VISTABEL mag enkel worden toegediend door artsen die bevoegd zijn in en voldoende expertise hebben met deze behandeling en die over de vereiste apparatuur beschikken.

Na reconstitutie mag VISTABEL slechts voor één injectiesessie per patiënt worden gebruikt. Het resterende, ongebruikte product moet worden verwijderd, zoals beschreven in rubriek 6.6. Bijzondere voorzorgen dienen te worden genomen bij de bereiding en de toediening van het product en bij de inactivatie en de verwijdering van de resterende ongebruikte oplossing (zie rubrieken 4.4 en 6.6).

Het aanbevolen volume per injectieplaats is 0,1 ml. Zie ook de verdunningstabel in rubriek 6.6.

Voor de gebruiksaanwijzing, de manipulatie en de verwijdering van de injectieflacons, zie rubriek 6.6.

Er moet op worden gelet dat VISTABEL niet in een bloedvat wordt geïnjecteerd als het wordt geïnjecteerd in de verticale lijnen tussen de wenkbrauwen zichtbaar bij een volledige frons (ook fronslijnen genoemd), in de laterale canthallijnen zichtbaar bij een volledige glimlach (ook kraaienpootjes genoemd) of voorhoofdlijnen die zichtbaar zijn bij maximaal opgetrokken wenkbrauwen, zie rubriek 4.4.

Behandelingen mogen niet vaker dan één keer per drie maanden worden uitgevoerd.

Aanwijzingen voor toediening voor fronslijnen zichtbaar bij een volledige frons:

Gereconstitueerde VISTABEL (50 Eenheden/1,25 ml of 100 Eenheden/2,5 ml) wordt geïnjecteerd met een steriele naald van 30 gauge. Op elk van de 5 injectieplaatsen wordt 0,1 ml (4 Eenheden) toegediend (zie afbeelding 1): 2 injecties in elke musculus corrugator en 1 injectie in de musculus procerus voor een totale dosis van 20 Eenheden.

Voor de injectie wordt de duim of de wijsvinger stevig onder de rand van de oogkas geplaatst om extravasatie onder de rand van de oogkas te voorkomen. De naald wordt tijdens de injectie naar boven en mediaalwaarts gericht. Om het risico van ooglidptosis te verkleinen mag zowel de maximale dosis van 4 Eenheden per injectieplaats als het aantal injectieplaatsen niet overschreden worden. Tevens, mag men geen injecties geven dicht bij de musculus levator palpebrae superioris, vooral bij patiënten met bredere wenkbrauw-depressorcomplexen (depressor supercilii). Injecties in de musculus corrugator dienen te gebeuren in het centrale gedeelte van die spier, een afstand van minstens 1 cm boven de boog van de wenkbrauwen.

Afbeelding 1:



Doorgaans verminderen de fronslijnen zichtbaar bij een volledige frons binnen een week na behandeling. Het effect houdt aan tot 4 maanden na injectie.

Aanwijzingen voor toediening voor kraaienpootjes zichtbaar bij een volledige glimlach:

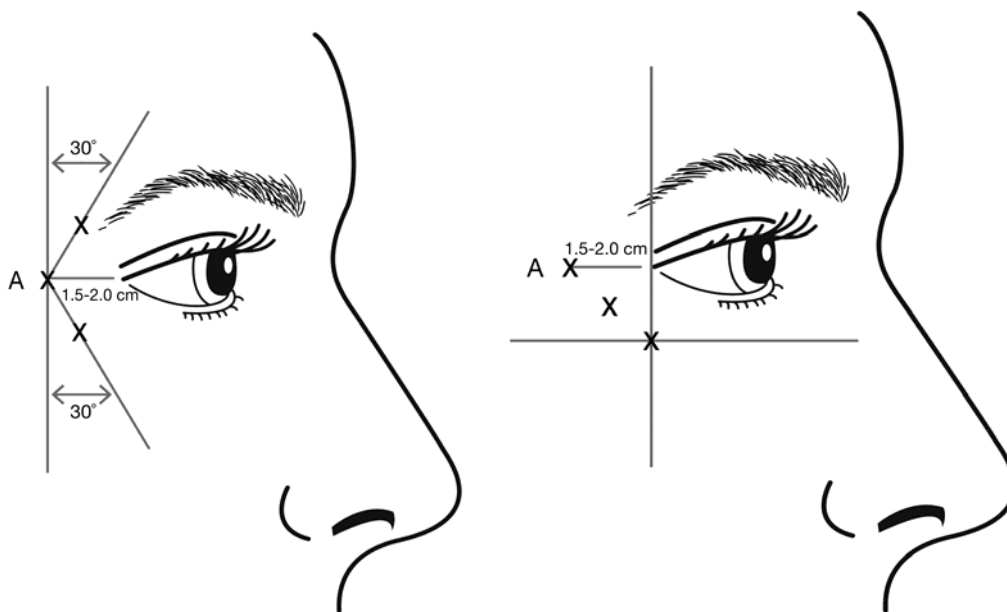
Gereconstitueerde VISTABEL (50 Eenheden/1,25 ml of 100 Eenheden/2,5 ml) wordt geïnjecteerd met een steriele naald van 30 gauge. Op elk van de 3 injectieplaatsen per zijde (totaal 6 injectieplaatsen) wordt 0,1 ml (4 Eenheden) toegediend in de musculus orbicularis oculi laterale, voor een totale dosis van 24 Eenheden in een totaal volume van 0,6 ml (12 Eenheden per zijde).

Om het risico op ooglidptosis te verminderen, dient de maximale dosis van 4 Eenheden voor elke injectie en het aantal injectieplaatsen niet te worden overschreden. Bovendien moeten injecties gegeven worden temporaal van de oogkas, zodat een veilige afstand bewaard wordt ten opzichte van de spier die het ooglid bestuurt.

De injecties moeten met de naaldpunt schuin omhoog en weg van het oog georiënteerd worden gegeven. De eerste injectie (A) moet ongeveer 1,5 tot 2,0 cm aan de temporele zijde van de laterale ooghoek en net temporaal naar de orbitale rand worden toegediend. Als de lijnen in de regio van de kraaienpootjes zich boven en onder de laterale canthus bevinden, injecteer zoals getoond in afbeelding 2. Als daarentegen de lijnen in de regio van de kraaienpootjes zich hoofdzakelijk onder de laterale canthus bevinden, injecteer zoals getoond in afbeelding 3.

Afbeelding 2:

Afbeelding 3:



Voor gelijktijdige behandeling met fronslijnen, is de dosis 24 Eenheden voor kraaienpootjes zichtbaar bij volledige frons en 20 Eenheden voor fronslijnen zichtbaar bij volledige frons (zie Aanwijzingen voor toediening voor fronslijnen en afbeelding 1), voor een totale dosis van 44 Eenheden in een totaal volume van 1,1 ml.

Er werd door de onderzoeker vastgesteld dat er zich binnen een week na de behandeling verbetering van de ernst van de kraaienpootjes zichtbaar bij volledige glimlach voordeed. Het effect werd aangetoond na gemiddeld 4 maanden na de injectie.

Instructies voor toediening bij voorhoofdlijnen die zichtbaar zijn bij maximaal opgetrokken wenkbrauwen:

Gereconstitueerde VISTABEL (50 Eenheden/1,25 ml of 100 Eenheden/2,5 ml) wordt geïnjecteerd met een steriele naald van 30 gauge. Op elk van de 5 injectieplaatsen in de musculus frontalis wordt 0,1 ml (4 Eenheden) toegediend, voor een totale dosering van 20 Eenheden in een totaal volume van 0,5 ml (zie afbeelding 4).

De totale dosering voor de behandeling van voorhoofdlijnen (20 Eenheden) en fronsrimpels (20 Eenheden) bedraagt 40 Eenheden per 1,0 ml.

Voor het bepalen van de locaties van de juiste injectieplaatsen in de musculus frontalis moet de samenhang tussen de grootte van het voorhoofd van de patiënt en de verdeling van de activiteit van de musculus frontalis worden beoordeeld.

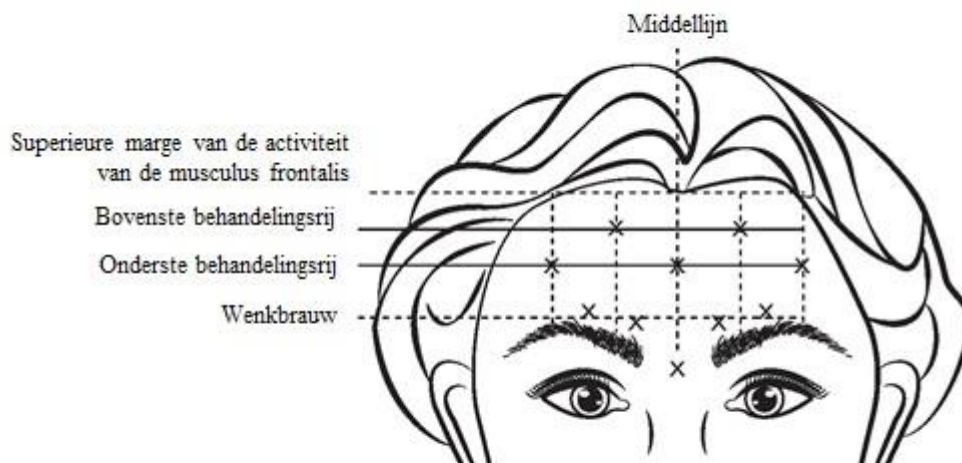
De volgende horizontale behandelingsrijen moeten worden vastgesteld door middel van lichte palpatie van het voorhoofd in rust en bij volledig opgetrokken wenkbrauwen:

- Superieure marge van de activiteit van de musculus frontalis: ongeveer 1 cm boven de bovenste voorhoofdplooi
- Onderste behandelingsrij: in het midden tussen de superieure marge van de activiteit van de musculus frontalis en de wenkbrauw, ten minste 2 cm boven de wenkbrauw
- Bovenste behandelingsrij: in het midden tussen de superieure marge van de activiteit van de musculus frontalis en de onderste behandelingsrij

De 5 injecties moeten worden geplaatst op de kruising van de horizontale behandelingsrijen en de volgende verticale markeringen:

- Herhaal voor de andere kant op de onderste behandelingsrij op de middellijn van het gezicht en 0,5-1,5 cm mediaal aan de gepalpeerde temporale fusieline (temporale rand).
- Herhaal voor de andere kant op de bovenste behandelingsrij in het midden tussen de laterale en mediale locaties op de onderste behandelingsrij.

Afbeelding 4:



Verbetering van de ernst van voorhoofdlijnen die zichtbaar zijn bij maximaal opgetrokken wenkbrauwen trad op binnen één week na de behandeling. Het effect is aangetoond voor ongeveer 4 maanden na de injectie.

Voor de gelijktijdige behandeling van fronsrimpels en kraaienpootjes bedraagt de totale dosering 64 Eenheden, onderverdeeld in 20 Eenheden voor voorhoofdlijnen, 20 Eenheden voor fronsrimpels (zie Instructies voor toediening bij fronsrimpels en afbeelding 1) en 24 Eenheden voor kraaienpootjes (zie Toediening bij kraaienpootjes en afbeelding 2 en 3).

Algemene informatie

Bij falen van de behandeling na de eerste behandelingssessie, d.w.z. als er een maand na injectie geen significante verbetering wordt waargenomen, kan het volgende worden overwogen:

- Analyse van de oorzaken van mislukking, bv. injectie van verkeerde spieren, verkeerde injectietechniek, vorming van toxineutraliserende antistoffen, onvoldoende dosis;
- Herevaluatie van de relevantie van behandeling met botulinumtoxine type A.

Start, bij het ontbreken van eventuele bijwerkingen, secundair aan de eerste behandeling, een tweede behandelingssessie met ten minste een interval van drie maanden tussen de twee behandelingen.

Bij fronslijnen zichtbaar bij een volledige frons, als de dosis onvoldoende is, wordt een tweede behandelingssessie gestart door het verhogen van de totale dosis tot 40 of 50 Eenheden, rekening houdend met de reden van mislukken van de vorige behandeling.

De efficaciteit en de veiligheid van herhaalde injecties met VISTABEL over een periode van meer dan 12 maanden werden niet onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

VISTABEL mag niet worden toegediend:

- bij personen met bekende overgevoeligheid voor botulinumtoxine type A of voor één van de hulpstoffen van het geneesmiddel;
- bij patiënten met myasthenia gravis of het syndroom van Eaton-Lambert;
- bij een infectie op de voorgestelde injectieplaats.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere voorzorgen dienen te worden genomen bij de bereiding en de toediening van het product en bij de inactivatie en de verwijdering van de resterende ongebruikte oplossing (zie rubrieken 4.2 en 6.6).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon en is dus nagenoeg “natriumvrij”.

Vóór toediening van VISTABEL dient men een inzicht te hebben in de relevante anatomie en eventuele veranderingen van de anatomie ten gevolge van vroegere chirurgische ingrepen en injectie in kwetsbare anatomische structuren moet worden vermeden.

De aanbevolen dosering en toedieningsfrequentie van VISTABEL mogen niet worden overschreden.

Zeer zelden doet zich een anafylactische reactie voor na injectie van het botulinumtoxine. Daarom moeten epinefrine (adrenaline) of andere maatregelen tegen anafylaxie beschikbaar zijn.

Patiënten met een niet herkende neuromusculaire aandoening lopen mogelijk meer kans op klinisch significante systemische effecten zoals ernstige dysfagie en ademhalingsproblemen bij toediening van typische doses van botulinumtoxine type A. In sommige van deze gevallen duurde de dysfagie enkele maanden en vereiste het plaatsing van een maagsonde (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is ook geboden bij het gebruik van VISTABEL voor behandeling van patiënten met amyotrofe laterale sclerose of met perifere neuromusculaire stoornissen.

Bijwerkingen die mogelijk te wijten zijn aan verspreiding van het toxine weg van de plaats van toediening, werden zeer zelden gerapporteerd met botulinumtoxine (zie rubriek 4.8). Patiënten die worden behandeld met therapeutische doses, kunnen meer spierzwakte vertonen. Slik- en ademhalingsproblemen zijn ernstig en kunnen leiden tot de dood. Injectie van VISTABEL wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van dysfagie en aspiratie.

Patiënten of zorgverstrekkers moeten onmiddellijk medisch advies vragen in geval van slik-, spreek- of ademhalingsproblemen.

Te frequente toediening of toediening van te hoge doses kunnen het risico op vorming van antistoffen verhogen. Vorming van antistoffen kan tot gevolg hebben dat de behandeling met botulinumtoxine type A geen effect heeft, ook in andere indicaties.

Zoals bij elke vorm van injectie kan de injectie aanleiding geven tot lokale pijn, inflammatie, paresthesie, hypoesthesie, gevoeligheid, zwelling/oedeem, erytheem, lokale infectie, bloeding en/of een blauwe plek. Naald-gerelateerde pijn en/of de angst kunnen een vasovagale reactie veroorzaken, waaronder voorbijgaande symptomatische hypotensie en syncope.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van VISTABEL bij ontsteking van de voorgestelde injectieplaats(en) of als de doelspier te zwak of atrofisch is.

Let erop om VISTABEL niet te injecteren in een bloedvat, wanneer het wordt geïnjecteerd tussen de wenkbrauwen voor de behandeling van fronslijnen gezien bij volledig fronsen, van kraaienpootjes

gezien bij volledige glimlach of voorhoofdlijnen die zichtbaar zijn bij maximaal opgetrokken wenkbrauwen; zie rubriek 4.2.

Er is een risico van ooglidptosis na behandeling, zie paragraaf 4.2 voor toedieningsinstructies en hoe u dit risico kunt minimaliseren.

Het gebruik van VISTABEL wordt niet aanbevolen bij personen jonger dan 18. Er zijn beperkte fase-3 klinische gegevens met VISTABEL bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Theoretisch kan het effect van botulinumtoxine worden gepotentieerd door aminoglycosideantibiotica, spectinomycine, of andere geneesmiddelen die interfereren met de neuromusculaire transmissie (bv. tubocurarineachtige myorelaxantia).

Het effect van toediening van verschillende botulinumneurotoxineserotypes tegelijkertijd of op enkele maanden van elkaar is niet bekend. Overdreven neuromusculaire zwakte kan worden verergerd door toediening van een ander botulinumtoxine voordat een voordien toegediend botulinumtoxine uitgewerkt is.

Er werden geen specifieke tests uitgevoerd om de mogelijkheid van klinische interactie met andere geneesmiddelen te onderzoeken. Er werden geen andere klinisch significante interacties gerapporteerd in deze indicatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van botulinumtoxine type A bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het eventuele risico bij de mens is niet bekend. VISTABEL wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of VISTABEL in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van VISTABEL tijdens de periode van borstvoeding kan niet worden aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van botulinumtoxine type A en het effect er van op de vruchtbaarheid bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Studies bij mannetjes- en vrouwtjesratten wijzen op afname van vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. VISTABEL kan echter asthenie, spierzwakte, duizeligheid en gezichtsstoornissen veroorzaken, wat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

a) Algemeen

Volgens gegevens van gecontroleerde klinische studies betreffende fronslijnen, zichtbaar bij een volledig fronsen, bedraagt het percentage patiënten waarvan wordt verwacht dat ze een bijwerking krijgen na behandeling met VISTABEL 23,5% (placebo: 19,2%). In de eerste behandelingscyclus van de gecontroleerde klinische hoofdstudies voor kraaienpootjes, zichtbaar bij een volledige glimlach,

werden dergelijke bijwerkingen gemeld bij 7,6% (24 Eenheden voor kraaienpootjes alleen) en 6,2% (44 Eenheden: 24 Eenheden voor kraaienpootjes, gelijktijdig toegediend met 20 Eenheden voor fronslijnen) van de patiënten, vergeleken met 4,5% voor placebo.

In de eerste behandelingscyclus van klinische studies naar voorhoofdlijnen die zichtbaar zijn bij maximaal opgetrokken wenkbrauwen werden bijwerkingen die door de arts werden beschouwd als gerelateerd aan VISTABEL gerapporteerd bij 20,6% van de patiënten die werden behandeld met 40 Eenheden (20 Eenheden in de musculus frontalis en 20 Eenheden in het glabellacomplex), bij 14,3% van de patiënten die werden behandeld met 64 Eenheden (20 Eenheden in de musculus frontalis, 20 Eenheden in het glabellacomplex en 24 Eenheden in gebieden met laterale canthuslijnen) en bij 8,9% van de patiënten die een placebo ontvingen.

Die bijwerkingen kunnen te wijten zijn aan de behandeling, de injectietechniek of beide. Bijwerkingen treden doorgaans op enkele dagen na de injectie en zijn van voorbijgaande aard. De meeste bijwerkingen waren mild tot matig ernstig.

De verwachte farmacologische werking van het botulinumtoxine is een plaatselijke spierzwakte. Echter, zwakte van aangrenzende spieren en / of spieren op afstand van de plaats van injectie werden gerapporteerd.

Blefaroptosis, eventueel te wijten aan de techniek, strookt met de farmacologische werking van VISTABEL. Zoals bij elke vorm van injectie kan de injectie aanleiding geven tot pijn/brandend of stekend gevoel, oedeem en/of een blauwe plek. Koorts en griepachtig syndroom werden ook gemeld na injectie van botulinumtoxine.

b) Bijwerkingen - frequentie

Voor elke indicatie wordt de frequentie van bijwerkingen gegeven die in klinische studies werden opgetekend. De frequentie is als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Fronslijnen

De volgende bijwerkingen van het middel werden in de dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies gerapporteerd na de injectie van 20 Eenheden VISTABEL voor alleen fronsrimpels:

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie	Soms
Psychische stoornissen	Angst	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, paresthesie	Vaak
	Duizeligheid	Soms
Oogaandoeningen	Ooglidptosis	Vaak
	Blefaritis, oogpijn, gezichtsstoornis (waaronder troebel zicht)	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Vaak
	Droge mond	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erytheem, gespannen huid	Vaak
	Oedeem (gelaat, ooglid, periorbitaal), overgevoeligheid voor licht, jeuk, droge huid	Soms
Skeletspierstelsel- bindweefsel- aandoeningen	en Plaatselijke spierzwakte	Vaak
	Spiertrekkingen	Soms
	Mephisto-effect (lateraal optrekken van de wenkbrauwen)	Soms
Algemene aandoeningen	en Aangezichtspijn, oedeem op de plaats van	Vaak

toedieningsplaatsstoornissen	injectie, ecchymose, pijn op de plaats van injectie, irritatie op de plaats van injectie	
	Griepachtig syndroom, asthenie, koorts	Soms

Kraaienpootjes met of zonder fronsrimpels

De volgende bijwerkingen van het middel werden in de dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies gerapporteerd na de injectie van VISTABEL voor kraaienpootjes met of zonder fronsrimpels:

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Oogaandoeningen	Ooglidoeedeem	Soms
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek	Hematoom op de plaats van injectie*	Vaak
	Bloedingen op de plaats van injectie*	Soms
	Pijn op de plaats van injectie*	Soms
	Paresthesie op de plaats van injectie	Soms

*Aan de procedure te wijten bijwerkingen

Voorhoofdlijnen en fronsrimpels met of zonder kraaienpootjes

De volgende bijwerkingen van het middel werden in de dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies gerapporteerd na de injectie van VISTABEL voor gelijktijdige behandeling van voorhoofdlijnen en fronsrimpels met of zonder kraaienpootjes:

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Hoofdpijn	Vaak
Oogaandoeningen	Ooglidptosis ¹	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Gespannen huid	Vaak
	Wenkbrauwptosis ²	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Mephisto-effect (lateraal optrekken van de wenkbrauwen)	Vaak
Algemene aandoeningen en aandoeningen van de toedieningsplek	Blauwe plekken op de plaats van injectie*	Vaak
	Hematoom op de plaats van injectie*	Vaak
	Pijn op de plaats van injectie*	Soms

¹De tijd tot de aanvang van ooglidptosis was 9 dagen na de behandeling

²De mediane tijd tot de aanvang van wenkbrauwptosis was 5 dagen na de behandeling

*Aan de procedure te wijten bijwerkingen

Er werd na herhaalde dosering geen verandering waargenomen in het totale veiligheidsprofiel.

c) Postmarketinggegevens (frequentie niet bekend)

De volgende bijwerkingen of medisch relevante bijwerkingen werden zelden gerapporteerd sinds het geneesmiddel op de markt werd gebracht voor de behandeling van fronslijnen, kraaienpootjes en andere klinische indicaties.

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm
Aandoeningen van het immuunsysteem	Anafylaxie, angio-oedeem, serumziekte en urticaria
Aandoeningen van het metabolisme en spijsverteringssysteem	Anorexie
Aandoeningen van het centrale zenuwstelsel	Brachiale plexopathie, dysfonie, dysartrie, gezichtsparese, hypo-esthesie, spierzwakte, myasthenia gravis, perifere neuropathie, paresthesie, radiculopathie, syncope en gezichtsverlamming
Oogaandoeningen	Gesloten kamerhoek glaucoom (voor behandeling van blefarospasme), ooglidptosis, lagofthalmie, strabisme, troebel zicht, gezichtsstoornissen, droge ogen en ooglidooedeem
Oor- en labyrintaandoeningen	Hypoacusis, tinnitus en vertigo
Ademhalings-, luchtwegen- en mediastinale aandoeningen	Aspiratiepneumonie, dyspneu, bronchospasme, ademhalingsdepressie en ademhalingsfalen
Gastro-intestinale aandoeningen	Buikpijn, diarree, droge mond, dysfagie, misselijkheid en braken
Aandoeningen van de huid en subcutaan weefsel	Alopecie, wenkbrauwptosis, psoriasisische huiduitslag, erythema multiforme, hyperhidrose, madarose, puritis en uitslag
Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen	Spieratrofie, myalgie en lokale spiertrekkingen/onvrijwillige spiercontracties
Algemene aandoeningen en aandoeningen op de plaats van toediening	Denervatie atrofie, malaise en pyrexie

Bijwerkingen die mogelijk te wijten zijn aan diffusie van het toxine weg van de plaats van toediening, werden zeer zelden gerapporteerd met het botulinumtoxine (bv. spierzwakte, dysfagie, constipatie of mogelijk fatale slikpneumonie) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Overdosering met VISTABEL is een relatief begrip en is afhankelijk van de dosis, injectieplaats en de eigenschappen van het onderliggende weefsel. Er werden geen gevallen van systemische toxiciteit gezien door accidentele injectie van botulinumtoxine type A. Overmatige doses kunnen lokale verlamming of verlamming op afstand, algemene en diepe neuromusculaire verlamming veroorzaken. Er werden geen gevallen van ingestie van botulinumtoxine type A gerapporteerd.

De tekenen van overdosering manifesteren zich niet meteen na de injectie. Na accidentele injectie of ingestie dient de patiënt enkele dagen te worden gevolgd op tekenen en symptomen van algemene zwakte of spierverslapping. Een ziekenhuisopname dient te worden overwogen in geval van symptomen van intoxicatie met botulinumtoxine type A (algemene zwakte, ptose, diplopie, slik- en spraakstoornissen of parese van de ademhalingsspieren).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Myorelaxantia, perifeer werkende middelen,
ATC-code: M03A X01.

Botulinumtoxine type A (neurotoxine van *Clostridium botulinum*) blokkeert de perifere afgifte van acetylcholine door de presynaptische cholinerge zenuwuiteinden door het klieven van SNAP-25, een eiwit dat essentieel is voor koppeling en afgifte van acetylcholine door vesikels in de zenuwuiteinden, wat leidt tot denervatie van de spier en dus een verlamming.

Na injectie bindt het toxine eerst snel met een hoge affiniteit aan specifieke receptoren op het celoppervlak. Dan wordt het toxine door de plasmamembraan opgenomen via door receptor gemedieerde endocytose. Tot slot wordt het toxine afgegeven in de cytosol. Dat laatste gaat gepaard met een progressieve remming van de afgifte van acetylcholine. De klinische tekenen komen tot uiting binnen 2-3 dagen en het effect is maximaal binnen 5-6 weken na injectie.

Het herstel na intramusculaire injectie vindt normaal plaats binnen 12 weken na de injectie als de zenuwuiteinden ontspruiten en opnieuw in verbinding treden met de eindplaten.

Klinische gegevens:

Fronslijnen

Er werden klinische studies uitgevoerd bij 537 patiënten met matige tot ernstige fronslijnen zichtbaar bij volledig fronsen.

Injecties van VISTABEL verminderden de ernst van de fronslijnen significant, tot 4 maanden lang. De evaluatie gebeurde door de onderzoeker, die de ernst van de fronslijnen naging bij maximaal fronsen en door de patiënt, die een algemene beoordeling gaf van de verandering van het uitzicht van zijn/haar fronslijnen zichtbaar bij volledig fronsen. Geen enkel klinisch eindpunt omvatte een objectieve evaluatie van de psychologische impact. Dertig dagen na injectie vertoonde 80% (325/405) van de patiënten die met VISTABEL waren behandeld, volgens de onderzoekers een respons (gedefinieerd als geen of lichte fronslijnen bij maximaal fronsen) tegenover 3% (4/132) van de patiënten uit de placebogroep. Op dat ogenblik vond 89% (362/405) van de patiënten die met VISTABEL waren behandeld, dat ze matig tot sterk waren verbeterd, tegenover 7% (9/132) van de patiënten uit de placebogroep.

De injecties van VISTABEL verminderden ook significant de ernst van de fronslijnen in rust. Van de 537 patiënten in de studie had 39% (210/537) matige tot ernstige fronslijnen in rust (15% had geen lijnen in rust). 74% (119/161) van de met VISTABEL behandelde patiënten vertoonde een respons op de behandeling (geen of weinig ernstige fronslijnen) dertig dagen na de injectie, tegenover 20% (10/49) van de patiënten uit de placebogroep.

Er zijn beperkte gegevens van klinische fase 3-studies met VISTABEL bij patiënten ouder dan 65 jaar. Slechts 6,0% (32/537) van de patiënten was ouder dan 65 jaar en de injecties waren minder doeltreffend in die populatie.

Kraaienpootjes

Er werden 1.362 patiënten met matige tot ernstige kraaienpootjes bij een volledige glimlach, ofwel alleen (N=445, studie 191622-098) of ook met matige tot ernstige fronslijnen bij een volledige frons (N=917, studie 191622-099), ingeschreven.

De injecties met VISTABEL verminderden wezenlijk de ernst van kraaienpootjes zichtbaar bij een volledige glimlach ten opzichte van placebo op alle tijdstippen ($p < 0,001$), tot 5 maanden. Dit werd gemeten door het aandeel van de patiënten met een kraaienpootjes prioriteitsniveau van geen of weinig bij maximale glimlach in beide hoofdstudies; tot dag 150 (einde studie) in studie 191622-098 en dag 120 (einde van de eerste behandelingscyclus) in studie 191622-099. Betreffende de beoordelingen van

zowel de onderzoeker als de patiënt, was het deel van de proefpersonen dat geen of matige kraaienpootjes zichtbaar bij een volledige glimlach bereikte groter bij patiënten met matige kraaienpootjes zichtbaar bij een volledige glimlach op baseline, vergeleken met patiënten met veel kraaienpootjes zichtbaar bij een volledige glimlach bij baseline. Tabel 1 vat de resultaten op dag 30, het meetpunt van het primaire eindpunt voor werkzaamheid, samen.

In studie 191622-104 (extensie van studie 191622-099), werden 101 patiënten die eerder naar placebo waren gerandomiseerd, ingeschreven om hun eerste behandeling met een dosis van 44 Eenheden te ontvangen. De patiënten die behandeld werden met VISTABEL hadden een statistisch significant voordeel in het primaire eindpunt voor werkzaamheid, in vergelijking met de placebogroep op dag 30 na de eerste actieve behandeling. Het responspercentage was vergelijkbaar met de 44 Eenheden-groep op dag 30 na de eerste behandeling in studie 191622-099. Een totaal van 123 patiënten kregen 4 cycli van 44 Eenheden VISTABEL voor een gecombineerde behandeling voor kraaienpootjes en fronslijnen.

Tabel 1. dag 30: beoordelingen van de kraaienpootjes door onderzoeker en patiënt zichtbaar bij een volledige glimlach - responspercentage (% van de patiënten die een prioriteitsniveau van kraaienpootjes van geen of weinig behalen)

Klinische studie	Dosis	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Beoordeling onderzoeker		Beoordeling patiënt	
191622-098	24 Eenheden (kraaienpootjes)	66,7%* (148/222)	6,7% (15/223)	58,1%* (129/222)	5,4% (12/223)
191622-099	24 Eenheden (kraaienpootjes)	54,9%* (168/306)	3,3% (10/306)	45,8%* (140/306)	3,3% (10/306)
	44 Eenheden (24 E kraaienpootjes; 20 E fronslijnen)	59,0%* (180/305)	3,3% (10/306)	48,5%* (148/305)	3,3% (10/306)

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

Verbeteringen ten opzichte van baseline in de beoordeling door de patiënt van het optreden van kraaienpootjes zichtbaar bij een volledige glimlach waar gezien voor VISTABEL (24 Eenheden en 44 Eenheden) in vergelijking met placebo, op dag 30 en op alle tijdpunten na elke behandelingscyclus in beide hoofdstudies (p < 0,001).

Behandeling met VISTABEL 24 Eenheden verminderde ook aanzienlijk de ernst van kraaienpootjes in rust. Van de 528 behandelde patiënten, had 63% (330/528) matige tot ernstige kraaienpootjes in rust bij baseline. Hiervan reageerden 58% (192/330) van de met VISTABEL behandelde patiënten positief op de behandeling (geen of van matige ernst) dertig dagen na de injectie, tegenover 11% (39/352) van de met placebo behandelde patiënten.

Verbeteringen bij de zelfbeoordeling van de patiënten betreffende leeftijd, aantrekkelijkheid en vermoeidheid werden ook gezien voor VISTABEL (24 Eenheden en 44 Eenheden) in vergelijking met placebo met behulp van de 'Facial Line Outcomes' (FLO-11)-vragenlijst op het primaire tijdpunt van dag 30 (p < 0,001) en bij alle volgende tijdpunten in beide hoofdstudies.

In de hoofdstudies waren 3,9% (53/1362) van de patiënten ouder dan 65 jaar. De patiënten in deze leeftijdsgroep hadden voor VISTABEL (24 Eenheden en 44 Eenheden) een respons van 36% (op dag 30) op de behandeling, zoals beoordeeld door de onderzoeker. Bij analyse naar leeftijdsgroep van ≤ 50 jaar en > 50 jaar, toonden beide leeftijdsgroepen statistisch significante verbeteringen in vergelijking met placebo. De behandelingsrespons voor VISTABEL 24 Eenheden, zoals beoordeeld door de

onderzoeker, was lager in de groep proefpersonen > 50 jaar dan die van ≤ 50 jaar (respectievelijk 42,0% en 71,2%).

De algehele respons op de behandeling met VISTABEL voor kraaienpootjes zichtbaar bij een volledige glimlach is lager (60%) dan die werd waargenomen bij de behandeling van fronslijnen zichtbaar bij een volledige frons (80%).

De bloedmonsters van 916 patiënten (517 patiënten 24 Eenheden en 399 patiënten 44 Eenheden) die werden behandeld met VISTABEL werden geanalyseerd op antilichamvorming. Geen enkele patiënt ontwikkelde neutraliserende antilichamen.

Voorhoofdlijnen

Er waren 822 patiënten met matige tot ernstige voorhoofdlijnen en fronsrimpels die zichtbaar waren bij maximale samentrekking, alleen (N=254, studie 191622-142) of in combinatie met ernstige kraaienpootjes bij een maximale glimlach (N=568, studie 191622-143), ingeschreven en opgenomen in de primaire populaties voor analyses van alle primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten. Voorhoofdlijnen en fronsrimpels werden gelijktijdig behandeld om het risico op wenkbrauwptosis te minimaliseren.

Bij zowel beoordelingen door de onderzoeker als door patiënten werden na de injectie van VISTABEL bij meer patiënten geen tot lichte voorhoofdlijnen bij maximaal opgetrokken wenkbrauwen waargenomen dan bij de patiënten die waren behandeld met een placebo op dag 30, het tijdstip van het primaire werkzaamheidseindpunt (tabel 2). De percentages patiënten bij wie ten minste 1 graad verbetering in de ernst van de voorhoofdlijnen werd waargenomen ten opzichte van de baseline in rust en bij wie geen tot lichte bovenste gezichtslijnen werden waargenomen bij de maximale samentrekking worden ook genoemd.

Tabel 2: Dag 30: Beoordeling van voorhoofdlijnen en bovenste gezichtslijnen bij maximale samentrekking en in rust door de onderzoeker en door patiënten

Klinische studie	Eindpunt	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Beoordeling door onderzoeker		Beoordeling door patiënt	
Studie 191622-142 40 U (20 Eenheden voorhoofdlijnen + 20 Eenheden fronsrimpels)	Voorhoofdlijnen bij maximale samentrekking ^a	94,8% (184/194) p < 0,0005	1,7% (1/60)	87,6% (170/194) p < 0,0005	0,0% (0/60)
	Voorhoofdlijnen in rust ^b	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 U (20 Eenheden voorhoofdlijnen + 20 Eenheden fronsrimpels)	Voorhoofdlijnen bij maximale samentrekking ^a	90,5% (201/222) p < 0,0005	2,7% (3/111)	81,5% (181/222) p < 0,0005	3,6% (4/111)
	Voorhoofdlijnen in rust ^b	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 U (20 Eenheden voorhoofdlijnen + 20 Eenheden fronsrimpels + 24 Eenheden kraaienpootjes)	Voorhoofdlijnen bij maximale samentrekking ^a	93,6% (220/235) p < 0,0005	2,7% (3/111)	88,9% (209/235) p < 0,0005	3,6% (4/111)
	Bovenste gezichtslijnen bij maximale samentrekking ^c	56,6% (133/235) p < 0,0001	0,9% (1/111)	N.v.t	

^a Deel van patiënten bij wie geen of licht ernstige bovenste gezichtslijnen werden waargenomen bij maximaal opgetrokken wenkbrauwen

^b Deel van patiënten met ten minste 1 graad verbetering in de ernst van de bovenste gezichtslijnen in rust ten opzichte van de baseline

^c Deel van de respons dat wordt gedefinieerd als dezelfde patiënt bij wie geen of licht ernstige voorhoofdlijnen, fronsrimpels en kraaienpootjes werden waargenomen voor elk gezichtsg gebied bij maximale samentrekking

Injecties met VISTABEL verminderden de ernst van voorhoofdlijnen die zichtbaar zijn bij maximaal opgetrokken wenkbrauwen aanzienlijk in vergelijking met een placebo voor maximaal 6 maanden (p < 0,05): Dit is gemeten aan de hand van het deel van de patiënten met geen of licht ernstige voorhoofdlijnen bij maximaal opgetrokken wenkbrauwen in beide centrale studies; tot dag 150 in studie 191622-142 (21,6% bij behandeling met VISTABEL in vergelijking met 0% bij behandeling met een placebo) en dag 180 in studie 191622-143 (6,8% bij behandeling met VISTABEL in vergelijking met 0% bij behandeling met een placebo).

Bij gelijktijdige behandeling van alle 3 de gebieden in studie 191622-143 (VISTABEL 64 U-groep) zorgden injecties met VISTABEL voor een aanzienlijke vermindering van de ernst van fronsrimpels voor maximaal 6 maanden (5,5% bij behandeling met VISTABEL in vergelijking met 0% bij behandeling met een placebo), van laterale canthuslijnen voor maximaal 6 maanden (3,4% bij behandeling met VISTABEL in vergelijking met 0% bij behandeling met een placebo) en van voorhoofdlijnen voor maximaal 6 maanden (9,4% bij behandeling met VISTABEL in vergelijking met 0% bij behandeling met een placebo).

In totaal ontvingen 116 en 150 patiënten in 1 jaar 3 cycli van respectievelijk 40 Eenheden VISTABEL (20 Eenheden voorhoofdlijnen en 20 Eenheden fronsrimpels) en 64 Eenheden (20 Eenheden voorhoofdlijnen, 20 Eenheden fronsrimpels en 24 Eenheden kraaienpootjes). Het responspercentage voor verbetering van voorhoofdlijnen was gelijkwaardig voor alle behandelingscycli.

Bij gebruik van de FLO-11-vragenlijst werden verbeteringen waargenomen in de door patiënten gerapporteerde perceptie van hoe storend ze hun voorhoofdlijnen vonden, het er ouder uitzien dan in werkelijkheid zijn en de aantrekkelijkheid bij een aanzienlijk ($p < 0,001$) groter deel van de patiënten die 40 Eenheden VISTABEL (20 Eenheden voorhoofdlijnen en 20 Eenheden fronsrimpels) en 64 Eenheden VISTABEL (20 Eenheden voorhoofdlijnen, 20 Eenheden fronsrimpels en 24 Eenheden kraaienpootjes) hadden ontvangen in vergelijking met patiënten die placebo hadden ontvangen op het primaire tijdstip van dag 30 in studie 191622-142 en 191622-143.

Bij gebruik van de Facial Lines Satisfaction-vragenlijst (FLSQ) rapporteerde 78,1% (150/192) van de patiënten in studie 191622-142 en 62,7% (138/220) van de patiënten in studie 191622-143 verbeteringen in aan het uiterlijk gerelateerde en emotionele invloeden (zoals gedefinieerd door zaken in verband met zich ouder voelen, weinig zelfvertrouwen, er moe uitzien, zich ongelukkig voelen, er boos uitzien) na behandeling met 40 Eenheden VISTABEL (20 Eenheden voorhoofdlijnen en 20 Eenheden fronsrimpels) in vergelijking met 19,0% (11/58) van de patiënten die placebo hadden ontvangen in studie 191622-142 en 18,9% (21/111) in studie 191622-143 op dag 30 ($p < 0,0001$ in beide studies).

Bij gebruik van dezelfde vragenlijst rapporteerde 90,2% (174/193) van de patiënten in studie 191622-142 en 79,2% (175/221, 40 Eenheden) of 86,4% (203/235, 64 Eenheden) van de patiënten in studie 191622-143 dat ze 'zeer tevreden'/'voornamelijk tevreden' waren over behandeling met 40 of 64 Eenheden VISTABEL in vergelijking met patiënten die placebo hadden ontvangen (1,7% [1/58], 3,6% [4/110] in respectievelijk studie 191622-142 en studie 191622-143) op het primaire tijdstip van dag 60 met de FLSQ ($p < 0,0001$ in beide studies).

In de centrale studies was 3,7% (22/587) van de patiënten ouder dan 65 jaar. Patiënten in deze leeftijdsgroep hadden een behandelingsrespons, zoals beoordeeld door de onderzoeker, van 86,7% (13/15) (op dag 30) voor VISTABEL in vergelijking met 28,6% (2/7) voor placebo. De responspercentages in deze met VISTABEL behandelde subgroep waren gelijkwaardig aan die van de algehele populatie, maar door het kleine aantal patiënten is het lastig om vergelijkingen te maken met de werking van placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) Algemene kenmerken van het werkzame bestanddeel:

Distributiestudies bij ratten wijzen op een trage diffusie van ^{125}I -botulinumneurotoxine A-complex in de musculus gastrocnemius na injectie, gevolgd door een snelle systemische metabolisatie en urinaire excretie. De hoeveelheid radioactief gemerkt materiaal in de spier daalde met een halfwaardetijd van ongeveer 10 uur. Op de plaats van injectie was de radioactiviteit gebonden aan grote eiwitmoleculen en in het plasma aan kleine moleculen, wat wijst op een snel systemisch metabolisme van het substraat. 60% van de radioactiviteit werd binnen 24 uur na toediening in de urine uitgescheiden. Het toxine wordt waarschijnlijk gemetaboliseerd door proteasen en de moleculaire bestanddelen worden gerecycleerd via normale metabole wegen.

Gezien de aard van het product werden geen klassieke absorptie-, distributie-, biotransformatie- en eliminatiestudies (ADME) uitgevoerd met het werkzame bestanddeel.

b) Kenmerken bij patiënten:

Men neemt aan dat de systemische distributie van VISTABEL in therapeutische doses laag is. Klinische studies met single-fiber-elektromyografie technieken hebben een verhoogde elektrofysiologische neuromusculaire activiteit aangetoond in spieren op afstand van de plaats van injectie, zonder begeleidende klinische tekenen of symptomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In reproductiestudies bij muizen, ratten en konijnen werd embryonale toxiciteit gezien bij hoge doses (vertraagde ossificatie en lager lichaamsgewicht bij de foetus). Bij deze diersoorten werden geen teratogene effecten gemeld. Bij ratten traden alleen bij hoge doses bijwerkingen op met betrekking tot de fertiliteit bij de mannetjesdieren en de oestrogeencyclus en de fertiliteit bij de vrouwtjesdieren.

Uit studies naar acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, plaatselijke tolerantie, mutageniciteit, antigeniciteit en bloedcompatibiliteit bleken geen ongewone lokale of systemische bijwerkingen bij doses die klinisch relevant zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Humane albumine
Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie wordt aanbevolen de oplossing onmiddellijk te gebruiken. Bij 2°C - 8°C werd echter fysicochemische stabiliteit aangetoond gedurende 24 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C).

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (chlorobutylrubber) en een verzegeling (aluminium).

Injectieflacon met 50 Allerganeenheden botulinumtoxine type A – verpakking met een of verpakking met twee injectieflacons.

Injectieflacon met 100 Allerganeenheden botulinumtoxine type A – verpakking met een of verpakking met twee injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De reconstitutie moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de regels voor goede praktijkvoering, meer bepaald met betrekking tot de steriliteit. VISTABEL moet worden gereconstitueerd met steriele normale zoutoplossing zonder bewaarmiddel (0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie). Wat betreft de verdunningstabel hieronder, dient de vereiste hoeveelheid steriele normale zoutoplossing zonder bewaarmiddel (0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie) met een spuitje te worden opgezogen om een gereconstitueerde oplossing te verkrijgen met een concentratie van 4 Eenheden/0,1 ml.

Groote injectieflacon	Hoeveelheid oplosmiddel toegevoegd aan een injectieflacon (steriele normale zoutoplossing zonder bewaarmiddel (0,9% natriumchlorideoplossing voor injectie))	Resulterende dosis (Eenheden per 0,1 ml)
50 Eenheden	1,25 ml	4,0 Eenheden
100 Eenheden	2,5 ml	4,0 Eenheden

Het centrale gedeelte van de rubber stop moet met alcohol worden gereinigd.

Om denaturatie van VISTABEL te voorkomen, dient men de oplossing te bereiden door het oplosmiddel traag in de injectieflacon te spuiten en de injectieflacon voorzichtig rond te draaien om schuimvorming te voorkomen. De injectieflacon moet worden weggegooid als het vacuüm het oplosmiddel niet in de injectieflacon zuigt. Na reconstitutie moet de oplossing vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. Men mag enkel een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing zonder partikels gebruiken.

Het is essentieel dat VISTABEL wordt gebruikt voor de behandeling van één enkele patiënt tijdens een enkele sessie.

Te volgen procedure voor veilige verwijdering van gebruikte injectieflacons, spuitjes en gebruikt materiaal

Onmiddellijk na gebruik, en voor verwijdering, dient niet-gebruikte gereconstitueerde VISTABEL-oplossing in de injectieflacon en/of het spuitje te worden geïnactiveerd met 2 ml verdunde natriumhypochlorietoplossing 0,5% of 1% en dient de oplossing te worden verwijderd conform de plaatselijke vereisten.

Gebruikte injectieflacons, spuitjes en gebruikt materiaal mogen niet worden geledigd en dienen in geschikte containers te worden gestoken en verwijderd als medisch risicoafval conform de plaatselijke vereisten.

Aanbevelingen in geval van een ongeval bij manipulatie van botulinumtoxine.

Als er zich een ongeval voordoet bij manipulatie van het product in vacuümgedroogde toestand of na reconstitutie, dienen meteen de onderstaande maatregelen te worden genomen.

- Het toxine is zeer gevoelig voor warmte en bepaalde chemische stoffen.
- Als er product wordt gemorst, moet dat worden opgeveegd, ofwel met absorberend materiaal gedrenkt in een natriumhypochlorietoplossing (bleekwater) in geval van vacuümgedroogd product, ofwel met droog absorberend materiaal in geval van gereconstitueerd product.
- Gecontamineerde oppervlakken dienen te worden gereinigd met absorberend materiaal gedrenkt in een natriumhypochlorietoplossing (bleekwater) en dienen dan te worden gedroogd.
- Als een injectieflacon breekt, de stukken glas zorgvuldig opruimen en het product opkuisen zoals hierboven vermeld. Zorg ervoor dat u zich niet snijdt.
- In geval van spatten, wassen met een natriumhypochlorietoplossing en daarna grondig spoelen met veel water.
- Bij spatten in de ogen, de ogen grondig spoelen met veel water of een oplossing om de ogen te spoelen.
- Als de arts of verpleegkundige zichzelf verwondt (snijwonde, prikongeval), te werk gaan zoals hierboven vermeld en de gepaste medische stappen nemen afhankelijk van de toegediende dosis.

Deze instructie voor het gebruik, de manipulatie en de verwijdering dient strikt te worden gevolgd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie B.V.
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 100095

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 8 januari 2008

Datum van hernieuwing: 20 februari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 23 februari 2023