



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VISTABEX, 4 Unità Allergan/0,1ml, polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tossina botulinica di tipo A¹4 unità Allergan per 0,1 ml di soluzione ricostituita

¹di *Clostridium botulinum*

Le unità Allergan non sono intercambiabili con quelle di altre preparazioni di tossina botulinica.

Flaconcino da 50 unità.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VISTABEX è indicato per il temporaneo miglioramento delle rughe verticali, di grado da moderato a grave, tra le sopracciglia al corrugamento, negli adulti di età <65 anni, quando la gravità di tali rughe ha un importante impatto psicologico per il paziente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Poiché le unità di tossina botulinica sono diverse a seconda dei medicinali, le dosi di tossina botulinica non sono intercambiabili con quelle di altre preparazioni.

Ci sono limitati dati clinici di studi di fase 3 eseguiti con VISTABEX nei pazienti con età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.1). Fino a che non saranno eseguiti ulteriori studi clinici in tali gruppi di pazienti, non è raccomandato l'uso di VISTABEX nei pazienti con età superiore a 65 anni.

La sicurezza e l'efficacia di VISTABEX nel trattamento delle rughe verticali di espressione tra le sopracciglia (dette rughe della glabella) non sono state dimostrate negli individui di età inferiore ai 18 anni.



L'uso di VISTABEX non è raccomandato negli individui al di sotto di 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

VISTABEX deve essere somministrato soltanto da medici appropriatamente qualificati e con documentata esperienza nel trattamento, muniti delle necessarie attrezzature.

VISTABEX, dopo la ricostituzione, deve essere utilizzato soltanto per il trattamento di un solo paziente durante una singola sessione.

Il volume di inoculo raccomandato per ciascuna sede muscolare è 0,1 ml. Si consiglia inoltre di fare riferimento alla tabella delle diluizioni nel paragrafo 6.6.

Per le istruzioni relative all'impiego, manipolazione e smaltimento dei flaconcini, vedere il paragrafo 6.6.

Si deve prestare attenzione per assicurare che VISTABEX non venga iniettato in un vaso sanguigno quando si effettua l'inoculo nelle rughe verticali tra le sopracciglia anche chiamate rughe glabellari.

VISTABEX ricostituito (50 U/1,25 ml) viene iniettato tramite un ago sterile da 30 gauge. Viene somministrato 0,1 ml (4 U) di prodotto in ognuna delle 5 sedi di iniezione: 2 iniezioni in ciascun muscolo corrugatore e 1 iniezione nel muscolo procero per una dose totale di 20 U. Prima dell'iniezione, il pollice o l'indice vanno posizionati fermamente sotto il bordo orbitale al fine di prevenire il travaso sotto tale bordo. Durante la fase di inoculo l'ago deve essere orientato verso la parte superiore e mediale.

Al fine di ridurre il rischio di ptosi, si deve evitare di effettuare l'iniezione vicino al muscolo elevatore della palpebra superiore, in particolare nei pazienti con complessi depressore-sopracciliari più ampi (depressor supercilii). Le iniezioni nel muscolo corrugatore devono essere effettuate nella parte centrale del muscolo, almeno 1 cm sopra l'arco sopraccigliare.



Il miglioramento della gravità delle rughe verticali tra le sopracciglia (rughe della glabella) si verifica generalmente entro una settimana dal trattamento. L'effetto è stato dimostrato fino a 4 mesi dopo l'inoculo.

Gli intervalli di trattamento non devono essere inferiori ai tre mesi. Si devono utilizzare diversi metodi di trattamento in caso di insuccesso o di diminuito effetto dopo la ripetizione delle iniezioni.



Informazioni generali

Nel caso di fallimento dopo il primo ciclo di trattamento, cioè in assenza, dopo un mese dall'iniezione, di un significativo miglioramento rispetto all'inizio, si possono considerare le seguenti azioni:

- Analisi delle cause dell'insuccesso, ad esempio l'errato muscolo iniettato, la tecnica di iniezione, la formazione di anticorpi in grado di neutralizzare la tossina, la dose insufficiente;
- rivalutazione dell'adeguatezza del trattamento con tossina botulinica di tipo A;

In caso di dose insufficiente e in assenza di effetti indesiderati secondari al primo ciclo di trattamento, iniziare un secondo ciclo di trattamento nel modo seguente:

- i) considerare l'aggiustamento della dose totale fino a 40 - 50 unità, tenendo in considerazione l'analisi del precedente fallimento della terapia;
- ii) deve essere osservato un intervallo di almeno tre mesi fra i due cicli successivi di trattamento.

4.3 Controindicazioni

VISTABEX è controindicato,

- negli individui con ipersensibilità accertata alla tossina botulinica di tipo A o a uno qualsiasi degli eccipienti della formulazione;
- in presenza di miastenia grave o della Sindrome di Eaton Lambert;
- in presenza di infezione ai siti di inoculo da trattare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

VISTABEX deve essere utilizzato per il trattamento di un solo paziente in una singola sessione. L'eccesso di prodotto inutilizzato deve essere smaltito come descritto al paragrafo 6.6. Si devono usare precauzioni particolari durante la preparazione e la somministrazione del prodotto, così come per l'inattivazione e lo smaltimento della rimanente soluzione non utilizzata (vedere il paragrafo 6.6).

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente 'privo di sodio'.

Prima di somministrare VISTABEX, occorre essere a conoscenza dell'anatomia dell'area interessata e di qualsiasi alterazione della situazione anatomica dovuta a precedenti interventi chirurgici. Non devono essere superate le dosi e la frequenza raccomandate per le somministrazioni di VISTABEX.

Molto raramente si può verificare una reazione anafilattica dopo l'iniezione di tossina botulinica. Si deve quindi avere a disposizione l'epinefrina (adrenalina) oppure ogni altra misura antianafilattica.

Sono state segnalate molto raramente reazioni avverse con la tossina botulinica forse connesse alla diffusione della tossina lontano dal sito di somministrazione (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trattati con dosi terapeutiche possono riportare eccessiva debolezza muscolare. Non è raccomandato l'inoculo di VISTABEX in pazienti con una storia di disfagia ed aspirazione.



I pazienti o coloro che se ne prendono cura devono essere avvisati di richiedere immediato soccorso nel caso di comparsa di disturbi della deglutizione, della parola o della respirazione. Un dosaggio eccessivo o troppo frequente può aumentare il rischio di formazione di anticorpi. La formazione di anticorpi può causare l'insuccesso del trattamento con tossina botulinica di tipo A anche per altre indicazioni.

Si deve prestare particolare attenzione nell'utilizzo di VISTABEX in presenza di infiammazioni nella(e) zona(e) da trattare o in caso di eccessiva debolezza o atrofia del muscolo bersaglio. È altresì opportuna una particolare cura nell'utilizzo di VISTABEX in pazienti con sclerosi amiotrofica laterale o con disordini neuromuscolari periferici.

Non si conosce l'effetto della somministrazione, allo stesso tempo o entro diversi mesi l'uno dall'altro, di differenti sierotipi di neurotossina botulinica. Una eccessiva debolezza neuromuscolare può essere esacerbata dalla somministrazione di un'altra tossina botulinica, prima della risoluzione degli effetti di una precedente somministrazione di tossina botulinica.

L'uso di VISTABEX non è raccomandato negli individui di età inferiore a 18 anni e nei pazienti di età superiore a 65 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Teoricamente, l'effetto della tossina botulinica può essere potenziato da antibiotici aminoglicosidici, spectinomina, o da altri medicinali che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare (es. rilassanti muscolari – tubocurarino-simili).

Non sono stati eseguiti test specifici per stabilire la possibilità di interazione clinica con altri medicinali. Non sono state segnalate altre interazioni clinicamente significative in tal senso.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della tossina botulinica di tipo A nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. VISTABEX non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Non ci sono informazioni se VISTABEX sia escreto nel latte umano. L'uso di VISTABEX durante l'allattamento non è raccomandato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È richiesta attenzione nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari per i potenziali rischi di astenia, debolezza muscolare, capogiri e disturbi della visione legati all'uso di questo medicinale, che potrebbero rendere pericolosa la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.



4.8 Effetti indesiderati

a) Generale

Sulla base di studi clinici controllati, la proporzione di pazienti dai quali ci si potrebbe attendere una reazione avversa dopo il trattamento con VISTABEX è del 23,5% (placebo: 19,2%). Tali reazioni avverse possono essere correlate al trattamento, alla tecnica di iniezione o a entrambi.

In generale, le reazioni avverse hanno luogo nei giorni immediatamente successivi all'iniezione e sono transitorie. La maggior parte degli eventi avversi riportati erano di gravità lieve o moderata.

L'azione farmacologica attesa della tossina botulinica è una debolezza muscolare locale. La blefaroptosi, che può essere in relazione con la tecnica di inoculo, è consistente con l'azione farmacologica di VISTABEX. Come per qualunque procedura di inoculo, è possibile rilevare dolore/bruciore/prurito, edema e/o contusione in associazione con l'iniezione.

b) Reazioni avverse - frequenza

La frequenza è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto rara ($< 1/10.000$)

Infezioni e infestazioni

Non comune: Infezione

Disturbi psichiatrici

Non comune: Ansietà

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea

Non comune: Parestesia, capogiri

Patologie dell'occhio

Comune: Ptosi palpebrale

Non comune: Blefarite, dolore oculare, disturbo della vista

Patologie gastrointestinali

Non comune: Nausea, secchezza orale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Eritema

Non comune: Tensione della pelle, edema (facciale, palpebrale, periorbitale), reazione di fotosensibilità, prurito, secchezza della pelle

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: Debolezza muscolare localizzata

Non comune: Contrazione muscolare

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Comune: Dolore facciale
Non comune: Sindrome influenzale, astenia, febbre

c) Dati Post-Commercializzazione (frequenza non nota)

Da quando il farmaco è stato messo in commercio per il trattamento delle rughe glabellari e di altre indicazioni cliniche, raramente sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: eruzione cutanea, orticaria, prurito, eritema multiforme, eruzione psoriasiforme, reazione anafilattica (angioedema, broncospasmo), alopecia, madarosi, acufeni e ipoacusia.

Molto raramente sono state segnalate con la tossina botulinica reazioni avverse forse connesse alla diffusione della tossina lontano dal sito di somministrazione (ad esempio debolezza muscolare, disfagia, o polmonite da aspirazione che può essere fatale) (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riferiti casi di tossicità sistemica derivanti dall'iniezione accidentale di tossina botulinica di tipo A. Non sono stati segnalati casi di ingestione di tossina botulinica di tipo A. I segni di sovradosaggio non sono evidenti immediatamente dopo l'iniezione. In caso di iniezione accidentale o ingestione, il paziente deve essere tenuto sotto controllo medico per alcuni giorni allo scopo di rilevare eventuali segni e sintomi di debolezza generale o paralisi muscolare.

Deve essere considerato il ricovero in ospedale per quei pazienti che presentano sintomi di intossicazione da tossina botulinica di tipo A (debolezza generale, ptosi, diplopia, disturbi della deglutizione e della parola, o paresi dei muscoli respiratori).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri miorilassanti ad azione periferica
Codice ATC: M03A X01

La tossina botulinica di Tipo A (neurotossina del *Clostridium Botulinum*) blocca il rilascio periferico dell'acetilcolina a livello delle terminazioni nervose colinergiche presinaptiche interrompendo la liberazione di SNAP-25, una proteina necessaria al processo di secrezione dell'acetilcolina dalle vescicole situate all'interno delle terminazioni nervose portando quindi alla chemiodenervazione del muscolo e dunque alla paralisi.

Dopo l'iniezione si realizza un iniziale rapido legame a elevata affinità della tossina verso specifici recettori sulla superficie della cellula. Questo è seguito dal trasferimento della tossina attraverso la membrana plasmatica per endocitosi mediata da recettori. Infine, la tossina viene rilasciata nel citosol. Quest'ultimo processo è accompagnato da una progressiva inibizione del rilascio di acetilcolina, e i segni clinici si manifestano entro 2-3 giorni con un effetto di picco osservabile entro 5-6 settimane dopo l'iniezione.



Il recupero dall'iniezione intramuscolare avviene normalmente entro 12 settimane dopo l'iniezione in quanto le terminazioni nervose si rigenerano ricollocandosi con le placche terminali.

Dati clinici

Sono stati inclusi negli studi clinici 537 pazienti con presenza di rughe verticali di espressione tra le sopracciglia (rughe della glabella) di grado da moderato a grave al massimo corrugamento.

Le iniezioni di VISTABEX hanno ridotto in maniera significativa la gravità delle rughe della glabella fino a 4 mesi, come rilevato dalla valutazione della condizione generale da parte del clinico e del paziente in termini di modifica delle proprie rughe verticali di espressione tra le sopracciglia (rughe della glabella). Nessuno degli endpoints clinici includeva una valutazione oggettiva sull'impatto psicologico. Dopo trenta giorni dal trattamento, l'80% (325/405) dei pazienti trattati con VISTABEX erano considerati dallo sperimentatore come positivi al trattamento (scomparsa delle rughe o presenza di rughe di gravità minima al massimo corrugamento), in confronto al 3% (4/132) dei pazienti trattati con placebo. Allo stesso intervallo di tempo, l'89% (362/405) dei pazienti trattati con VISTABEX sentivano di aver avuto un moderato o netto miglioramento, in confronto al 7% (9/132) dei pazienti trattati con placebo.

Le iniezioni di VISTABEX avevano inoltre ridotto in maniera significativa la gravità delle rughe della glabella in posizione di riposo. Dei 537 pazienti arruolati, il 39% (210/537) presentava rughe della glabella di gravità da moderata a grave in posizione di riposo (il 15% non presentava rughe a riposo). Di questi, il 74% (119/161) dei pazienti trattati con VISTABEX rispondevano in maniera positiva al trattamento (gravità nulla o lieve) dopo trenta giorni dal trattamento, in confronto al 20% (10/49) dei pazienti trattati con placebo.

Ci sono limitati dati clinici derivanti da studi di fase 3 eseguiti con VISTABEX in pazienti di età superiore a 65 anni.

Solo il 6,0% (32/537) dei pazienti era al di sopra di 65 anni d'età e l'efficacia osservata era inferiore in questa popolazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

a) Caratteristiche generali del principio attivo

Studi di distribuzione eseguiti sui ratti indicano una lenta diffusione muscolare del complesso della neurotossina ¹²⁵I botulinica A nel muscolo gastrocnemio dopo l'iniezione, seguita da rapido metabolismo sistemico e da escrezione urinaria. La quantità di materiale radioattivo nel muscolo diminuisce con una emivita di circa 10 ore. Nella sede di iniezione, la radioattività era collegata a grosse molecole proteiche, mentre nel plasma era collegata a piccole molecole, suggerendo un rapido metabolismo sistemico del substrato. Entro 24 ore dalla somministrazione, il 60% della radioattività veniva escreta nelle urine. La tossina viene probabilmente metabolizzata da proteasi e i componenti molecolari riciclati attraverso le normali vie metaboliche.

A causa della natura del prodotto, non sono stati eseguiti i classici studi sull'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'eliminazione (ADME) del principio attivo.

**b) Caratteristiche nei pazienti**

Si ritiene che alle dosi terapeutiche, vi sia una bassa distribuzione sistemica di VISTABEX. Studi clinici eseguiti con tecniche elettromiografiche a fibra singola hanno dimostrato l'aumento di attività elettrofisiologica neuromuscolare in muscoli distanti dal sito d'iniezione, non accompagnato da alcun segno o sintomo clinico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi riproduttivi su topi, ratti e conigli, è stata osservata embriotossicità ad alte dosi (ritardata ossificazione e riduzione del peso corporeo del feto). Non sono stati riscontrati effetti teratogeni in queste specie. Nei ratti, eventi avversi riguardanti la fertilità nei maschi e il ciclo estrale e la fertilità nelle femmine si riscontravano solo ad alte dosi.

Studi di tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, tollerabilità locale, mutagenicità, antigenicità e compatibilità ematica non mostravano inusuali eventi avversi locali o sistemici alle dosi clinicamente rilevanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**6.1 Elenco degli eccipienti**

Albumina umana
Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi sulla compatibilità, questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Tre anni.

Dopo la ricostituzione, si raccomanda l'uso immediato della soluzione; comunque è stata dimostrata la stabilità per 24 ore tra 2°C e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro di tipo I) munito di tappo (gomma clorobutile) e sigillo (alluminio);

Flaconcino da 50 Unità Allergan di tossina botulinica di tipo A – confezione da uno o da due flaconcini.

È POSSIBILE CHE NON TUTTE LE CONFEZIONI SIANO COMMERCIALIZZATE



6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La ricostituzione deve essere eseguita in conformità alle norme di buona pratica, particolarmente per quanto riguarda il rispetto delle modalità di asepsi. VISTABEX deve essere ricostituito con una soluzione iniettabile allo 0,9% di cloruro di sodio priva di conservanti. Come da tabella di diluizione sotto riportata, la quantità richiesta della soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) deve essere prelevata con una siringa allo scopo di ottenere una soluzione ricostituita alla concentrazione di 4U/0,1 ml.

Quantità di solvente aggiunto (soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio) per flaconcino da 50 U	Dose risultante (Unità per 0,1 ml)
1,25 ml	4,0 U

La parte centrale del tappo di gomma deve essere pulita con alcool.

Per evitare la denaturazione di VISTABEX, preparare la soluzione iniettando lentamente il solvente nel flaconcino e ruotando delicatamente il flaconcino per evitare la formazione di bolle. Il flaconcino deve essere eliminato se la forza del suo vuoto non è tale da attirare il solvente dentro il flaconcino stesso. Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere visivamente controllata prima dell'uso. Deve essere usata solamente una soluzione trasparente, priva di colore o leggermente gialla, senza particelle.

VISTABEX deve essere utilizzato per il trattamento di un unico paziente solamente in una singola sessione.

Procedura da seguire per il corretto smaltimento dei flaconcini, siringhe e del materiale utilizzato:

Subito dopo l'uso e prima dello smaltimento, la soluzione ricostituita non utilizzata di VISTABEX rimasta nel flaconcino e/o nella siringa deve essere inattivata, con 2 ml di soluzione diluita di sodio ipoclorito allo 0,5% o 1% e deve essere smaltita secondo i requisiti locali.

Flaconcini, siringhe e materiali utilizzati non devono essere svuotati e devono essere smaltiti negli appositi contenitori ed eliminati come materiale di rifiuto a rischio biologico secondo le procedure locali.

Raccomandazioni in caso di incidente durante la manipolazione della tossina botulinica.

In caso di incidente durante la manipolazione del prodotto, sia sottovuoto che ricostituito, si devono adottare immediatamente le misure descritte di seguito.

- La tossina è molto sensibile al calore e ad alcuni agenti chimici.



- Qualsiasi fuoriuscita deve essere asciugata: nel caso della polvere liofilizzata con materiale assorbente intriso in una soluzione di ipoclorito di sodio (acqua di Javelle), o nel caso di prodotto ricostituito con materiale assorbente asciutto.
- Le superfici contaminate devono essere pulite con materiale assorbente intriso in una soluzione di ipoclorito di sodio (acqua di Javelle) e poi asciugate.
- In caso di rottura di un flaconcino, raccogliere con cura i pezzi di vetro, asciugare ed eliminare il prodotto come sopra descritto, evitando di tagliare la pelle.
- Se il prodotto viene a contatto con la pelle, lavare con una soluzione di ipoclorito di sodio e risciacquare con molta acqua.
- Se il prodotto viene a contatto con gli occhi, lavare con molta acqua o con una soluzione per il lavaggio oculare.
- In caso di ferimento (taglio, puntura) dell'operatore, procedere come sopra descritto e prendere misure mediche appropriate a seconda della dose iniettata.

Le istruzioni relative all'impiego, manipolazione e smaltimento dei flaconcini devono essere seguite rigorosamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE

ALLERGAN S.p.A.
Via Salvatore Quasimodo, 134/138
00144 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC N° 036103024/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Aprile 2005
Data dell'ultimo rinnovo: 20 Febbraio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2010