

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

VISTABEX

### **02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Tossina botulinica di tipo A 4 unità Allergan per 0.1 ml di soluzione ricostituita 1 di Clostridium botulinum  
Flaconcino da 50 unità, Flaconcino da 100 unità. Una unità corrisponde alla dose letale media (LD50) del prodotto ricostituito iniettato per via intraperitoneale nei topi. Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **03.0 FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile.

### **04.0 INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **04.1 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.

#### **04.2 Posologia e modo di somministrazione**

Poiché le unità di tossina botulinica sono diverse a seconda dei prodotti medicinali, le dosi di tossina botulinica non sono intercambiabili con quelle di altre preparazioni. La posologia negli anziani è la stessa di quella applicata per gli adulti. Ci sono limitati dati clinici di studi di fase 3 eseguiti con VISTABEX nei pazienti con età superiore ai 65 anni (vedere sezione 5.1). Fino a che non saranno eseguiti ulteriori studi clinici in tali gruppi di pazienti, si sconsiglia l'uso di VISTABEX nei pazienti con età superiore ai 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 nei soggetti al di sotto dei 18 anni di età (vedere sezione 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. Le rughe verticali tra le sopracciglia sono anche chiamate rughe glabellari. VISTABEX ricostituito (50 U/1.25 mL, 100 U/2.5 mL) viene iniettato tramite un ago sterile da 30 gauge. 0.1 mL (4 U) di prodotto viene somministrato in ognuna delle 5 zone da trattare: 2 iniezioni in ciascun muscolo corrugatore e 1 nel muscolo procerus per una dose totale di 20 U. Prima dell'iniezione, posizionare il pollice e l'indice 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, è opportuno evitare di effettuare l'iniezione vicino al muscolo elevatore della palpebra superiore, in particolare nei pazienti con complessi depressore-sopraccigliari più ampi (depressor supercillii). Le iniezioni nel muscolo corrugatore devono essere effettuate nella parte centrale del muscolo, almeno 1 cm sopra l'arco sopraccigliare. Il miglioramento della severità delle rughe verticali tra le sopracciglia (rughe della glabella) si verifica generalmente dopo 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 consiglia di utilizzare un diverso metodo 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, ad esempio in assenza, dopo un mese dall'iniezione, di un significativo miglioramento rispetto all'inizio, è necessario svolgere le seguenti azioni: Analisi delle cause dell'insuccesso, ad esempio la selezione del muscolo, la dose insufficiente, la

tecnica di iniezione, la formazione di anticorpi in grado di neutralizzare la tossina; Rivalutazione dell'adeguatezza del trattamento con tossina botulinica di tipo A; In assenza di effetti indesiderati secondari al primo ciclo di trattamento, iniziare un secondo ciclo di trattamento nel modo seguente: i) regolare la dose, tenendo in considerazione l'analisi del precedente fallimento della terapia; ii) osservare un intervallo di tre mesi fra i due cicli successivi di trattamento.

#### **04.3 Controindicazioni**

VISTABEX è controindicato: a) in soggetti con ipersensibilità accertata alla tossina botulinica di tipo A o ad uno qualsiasi degli eccipienti della formulazione; b) in presenza di miastenia grave o della Sindrome di Eaton Lambert;

#### **04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

VISTABEX deve essere utilizzato per il trattamento di un solo paziente in una singola sessione. L'eccesso di prodotto non utilizzato deve essere eliminato come descritto al punto 6.6. E' opportuno usare precauzioni particolari durante la preparazione e la somministrazione del prodotto, così come per l'inattivazione e l'eliminazione della rimanente soluzione non utilizzata (vedere il paragrafo 6.6). Prima di somministrare VISTABEX è necessario essere a conoscenza della relativa anatomia normale dell'area interessata e di qualsiasi situazione anatomica anormale dovuta a precedenti interventi chirurgici. Non devono essere superate le dosi e le frequenze raccomandate per le somministrazioni di VISTABEX. Molto raramente si può verificare una reazione anafilattica dopo l'iniezione di tossina botulinica. E' quindi necessario avere a disposizione epinefrina (adrenalina) e altre misure appropriate nel caso di reazioni anafilattiche. Nel trattamento di grandi muscoli distonici, dopo trattamento con tossina botulinica di tipo A in dosi elevate nella zona del collo, sono stati riportati casi rari di decessi, talvolta associati a disfagia, polmonite e/o altre astenie significative (vedere paragrafo 4.8). I pazienti 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 provocare la formazione di anticorpi in grado di produrre una resistenza al trattamento. Questo può ridurre l'efficacia dei trattamenti successivi con tossina botulinica di tipo A per altre indicazioni. E' opportuno prestare particolare attenzione nell'utilizzo di VISTABEX in presenza di infiammazioni nella zona da trattare o in caso di eccessiva debolezza o atrofia del muscolo interessato. E' altresì opportuna una particolare cura nell'utilizzo di VISTABEX in pazienti con sclerosi amiotrofica laterale o con disturbi neuromuscolari periferici. L'uso di VISTABEX non è raccomandato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni e nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

#### **04.5 Interazioni**

Teoricamente, l'effetto della tossina botulinica può essere potenziato da antibiotici aminoglicosidi o spectinomina, o da altri medicinali che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare (es. rilassanti di tipo muscolare – tubocurarina). Non sono stati eseguiti test specifici per stabilire la possibilità di interazione clinica con altri medicinali. Non sono state rilevate altre significative interazioni cliniche.

#### **04.6 Gravidanza e allattamento**

Gravidanza: L'uso di VISTABEX durante la gravidanza non è raccomandato. I dati clinici non sono sufficienti per valutare gli effetti malformativi o fetotossici. Gli studi eseguiti sugli animali hanno rilevato tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3: dati preclinici sulla sicurezza). Allattamento: In assenza di dati sulla possibile escrezione di VISTABEX nel latte umano, l'uso di VISTABEX non è raccomandato durante l'allattamento al seno.

#### **04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

Il rischio di astenia e debolezza muscolare dovuti all'uso di questo farmaco potrebbero rendere pericolosa la guida dei veicoli o l'utilizzo di macchinari.

#### **04.8 Effetti indesiderati**

Generale: Sulla base di studi clinici controllati, la percentuale di pazienti dai quali ci si potrebbe attendere una reazione indesiderata 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 ad entrambi. In generale, tali reazioni hanno luogo nei giorni immediatamente successivi al trattamento e sono transitorie. La maggior parte degli eventi riportati erano di gravità minima o moderata. La debolezza muscolare è tipica dell'azione farmacologica della tossina botulinica. La blefaroptosi è consistente con l'azione farmacologica di VISTABEX e potrebbe essere in relazione con la tecnica. Come per qualunque procedura di inoculo, è possibile rilevare dolore, bruciore, prurito, edema e/o contusione in associazione con l'iniezione. Reazioni avverse - frequenza: Comuni: mal di testa, blefaroptosi, dolore al volto, eritema, debolezza muscolare localizzata. Non comuni: tensione della pelle, parestesia, nausea, vertigini, spasmi muscolari, blefarite, dolore all'occhio, sindrome influenzale, edema (volto, palpebra, zona periorbitale), astenia, febbre, reazione fotosensibile, prurito, secchezza della pelle, disturbi della vista, ansia, secchezza orale, infezione. Ulteriori informazioni: Da quando il farmaco è stato messo in commercio per il trattamento di altre indicazioni cliniche, raramente sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: rush cutaneo (incluso l'eritema multiforme, l'orticaria e l'eruzione psoriasiforme), prurito e reazione allergica. Nel trattamento di grandi muscoli distonici, dopo trattamento con tossina botulinica di tipo A in dosi elevate nella zona del collo, sono stati riportati casi rari di decessi, talvolta associati a disfagia, polmonite e/o altre astenie significative (vedere paragrafo 4.4).

#### **04.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riferiti casi di tossicità sistemica derivanti dall'iniezione accidentale di tossina botulinica di tipo A. Non sono stati riportati casi di ingestione di tossina botulinica di tipo A. I segni di sovradosaggio non sono evidenti immediatamente dopo l'iniezione. In caso di puntura 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).

### **05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **05.1 Proprietà farmacodinamiche**

Rilassante muscolare, agente periferico, classe ATC M03A X01 (M: sistema muscolo-scheletrico) La tossina botulinica di Tipo A (neurotossina di 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 ad 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 massimo osservabile entro 5.6 settimane dopo l'iniezione. Il recupero avviene normalmente entro 12 settimane dopo l'iniezione in quanto le terminazioni nervose si rigenerano ricollocandosi con le placche terminali. Dati 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 sono stati inclusi negli studi clinici. Le iniezioni di VISTABEX hanno ridotto in maniera significativa la gravità delle rughe d'espressione fino a 4 mesi, come rilevato dalla valutazione della condizione generale da parte del clinico e del paziente in termini di modifica delle 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 presentavano 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 d'espressione di gravità da moderata a severa in posizione di riposo (il 15% non presentava rughe a riposo). Tra questi, il 74% (119/161) dei pazienti trattati con VISTABEX rispondevano in maniera positiva al trattamento (gravità nulla o minima) 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 ai 65 anni. Solo il 6.0% (32/537) dei pazienti era al di sopra dei 65 anni d'età e l'efficacia osservata era inferiore in questa popolazione.

### **05.2 Proprietà farmacocinetiche**

Caratteristiche generali del principio attivo: Studi di distribuzione eseguiti sui ratti indicano una lenta diffusione muscolare del complesso 125I di neurotossina botulinica A nel muscolo gastrocnemio dopo l'iniezione, seguita dal rapido metabolismo sistemico e da escrezione urinaria. La quantità di materiale radioattivo nel muscolo si dimezzava dopo circa 10 ore. Nella sede trattata, 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 eliminata nell'urina. La tossina viene probabilmente metabolizzata da proteasi ed 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. 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.

### **05.3 Dati preclinici di sicurezza**

Tossicità acuta si manifestava nei ratti a seguito di somministrazione intramuscolare di circa 39 U/kg. Somministrazioni ripetute nei ratti e nelle scimmie causavano atrofia muscolare, degenerazione e paralisi respiratoria. Il NOAEL (Livello di Nessun Effetto Avverso Osservabile), espresso in U/kg, è stato stimato a 16 (nei ratti, 6 iniezioni x 1 al mese), 4 (nelle scimmie adulte, 7 iniezioni x 1 ogni 2 mesi), e 8 (nelle scimmie giovani, 3 iniezioni x 1 ogni otto settimane). Nei ratti, è stata rilevata una diminuzione della fertilità da 8 a 16 U/kg, probabilmente correlata con la paralisi dei posteriori del maschio e con l'alterazione del ciclo di ovulazione nelle femmine. Il NOEL è stato di 4 U/kg per i maschi e 8 U/kg per le femmine. La somministrazione nel periodo di organogenesi nei ratti e nei topi, ha avuto come conseguenza una ossificazione ritardata ed una riduzione del peso corporeo del feto a dosi tossiche per la madre. Non sono stati rilevati malformazioni o effetti sulla vitalità del feto. In uno studio peri-post natale, è stato rilevato un ridotto peso alla nascita ed una ridotta vitalità del neonato. La dose priva di effetti tossici sullo sviluppo era 4 U/kg e <4 U/kg per gli effetti maternotossici. Dopo somministrazione nel periodo di organogenesi nei conigli, 0,5 U/kg al giorno ha non causato decesso della madre ed aborto ma non effetti teratogeni. Il NOEL inerente allo sviluppo era 0,25 U/kg al giorno. Non è stato rilevato un potenziale mutageno o clastogeno.

## **06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **06.1 Eccipienti**

Albumina umana. Cloruro di sodio.

## **06.2 Incompatibilità**

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

## **06.3 Periodo di validità**

Due anni. Dopo la ricostituzione, si consiglia l'uso immediato della soluzione; comunque è stata dimostrata la stabilità per 4 ore tra +2°C e +8°C.

## **06.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a +2/+8°C (frigorifero).

## **06.5 Natura e contenuto della confezione**

Polvere in flaconcino (vetro di tipo I) munito di tappo (gomma) e sigillo (alluminio); Flaconcino da 50 Unità Allergan. Flaconcino da 100 Unità Allergan. Confezione singola.

## **06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Ricostituire VISTABEX con una soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio per uso iniettabile priva di conservanti. Come da tabella di diluizione sotto riportata, prelevare la quantità richiesta della soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio per uso iniettabile con una siringa allo scopo di ottenere una soluzione ricostituita alla concentrazione di 4U/0.1 ml. Quantità di diluente aggiunto (soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio) Dose risultante (Unità per 0.1 ml) per flaconcino da 50 U 1.25 ml 4.0 U Quantità di diluente aggiunto (soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio) Dose risultante (Unità per 0.1 ml) per flaconcino da 100 U 2.5 ml 4.0 U Pulire con alcool la parte centrale del tappo di gomma. Per evitare la denaturazione di VISTABEX, iniettare lentamente il diluente nel flaconcino e ruotare delicatamente il flaconcino per evitare la formazione di bolle. Non utilizzare il flaconcino se la forza del suo vuoto non è tale da attirare il diluente dentro il flaconcino stesso. Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere visualmente 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, la soluzione ricostituita non utilizzata di VISTABEX rimasta nel flaconcino e/o nella siringa deve essere inattivata, prima dello smaltimento, con 2 ml di soluzione diluita di sodio ipoclorito allo 0.5% o 1%. Flaconcini, siringhe ed i materiali utilizzati non devono essere svuotati e devono essere smaltiti negli appositi contenitori ed eliminati secondo le regolari procedure. Raccomandazioni in caso di incidente durante la manipolazione della tossina botulinica. In caso di incidente durante la manipolazione del prodotto, sia sottovuoto che ricostituito, è necessario 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 del 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), 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.

## **07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ALLERGAN SpA Via Salvatore Quasimodo, 134/138 00144 Roma

**08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Flaconcino da 100 U: AIC N° 036103012/M (REVOCATO) Flaconcino da 50 U: AIC N° 036103024/M

**09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO**

----

**10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Flaconcino da 100 U: 18 Marzo 2004 Flaconcino da 50 U: 27 Aprile 2005

**11.0 TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90**

----

**12.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

01/03/2006