

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VISTABEL 4 Unidades Allergan /0,1ml polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Toxina botulínica de tipo A¹4 Unidades Allergan por 0,1ml de solución reconstituida.

¹de *Clostridium botulinum*

Las unidades Allergan no son intercambiables con otros medicamentos que contengan toxina botulínica.

Vial de 50 unidades. Vial de 100 unidades

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo blanco

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VISTABEL está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de las líneas verticales de intensidad moderada a grave entre las cejas al fruncir el entrecejo, en adultos de menos de 65 años de edad, cuando la gravedad de estas líneas tiene un impacto psicológico importante para el paciente.

4.2 Posología y forma de administración

Teniendo en cuenta que las unidades de toxina botulínica son diferentes, dependiendo de los medicamentos, las dosis de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

Los datos clínicos de fase 3 de los que se dispone para el uso de VISTABEL en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.1) son limitados. Hasta no disponer de más estudios en esta población, no se recomienda el uso de VISTABEL en pacientes con más de 65 años de edad.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de VISTABEL en el tratamiento de las líneas verticales entre las cejas (conocidas como líneas glabellares) en personas menores de 18 años. El uso de VISTABEL no está recomendado en personas con edad inferior a 18 años (ver sección 4.4).

VISTABEL sólo debe ser administrado por médicos con la cualificación y experiencia adecuadas, en este tratamiento y que dispongan del equipo apropiado.

Una vez reconstituido, VISTABEL debe utilizarse para una sola sesión de inyección(es) por paciente.

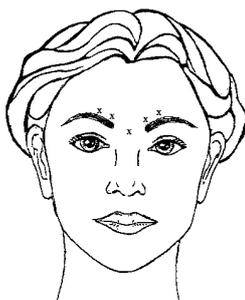
El volumen a inyectar recomendado por punto de inyección muscular es de 0,1 ml. Ver también la tabla de dilución en la sección 6.6.

Para las instrucciones de uso, manipulación y eliminación de los viales, ver sección 6.6.

Líneas verticales entre las cejas también llamadas líneas glabelares.

Se inyecta VISTABEL reconstituido (50 U / 1,25 ml, 100 U/2,5 ml) utilizando una aguja estéril de 30 gauge. En cada uno de los 5 puntos de inyección se administran 0,1 ml (4 U): 2 inyecciones en cada músculo corrugador y 1 inyección en el músculo procerus para alcanzar una dosis total de 20 U.

Antes de inyectar, se colocan el dedo índice o el pulgar firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación por debajo del mismo. Durante la inyección la aguja se debe orientar superiormente y medialmente. Para reducir el riesgo de ptosis, se debe evitar inyectar cerca del músculo elevador superior del párpado, especialmente en pacientes con complejos ceja-depresor (depresor superciliar) más grandes. Las inyecciones en el músculo corrugador se deben realizar en la parte central de dicho músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.



La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabelares) tiene lugar por lo general, durante la semana posterior al tratamiento. Se ha demostrado que el efecto del tratamiento dura hasta 4 meses después de la inyección.

Los intervalos entre tratamientos no deben ser inferiores a tres meses. En caso de que falle el tratamiento o disminuya el efecto después de inyecciones repetidas, se deberán utilizar métodos de tratamiento alternativos.

Información general

En caso de que el tratamiento no sea eficaz después de la primera sesión, es decir si después de un mes tras la inyección, no se observa mejoría clínica significativa respecto a la situación inicial, se deberán tomar las siguientes medidas:

- Analizar las causas del fallo, por ejemplo inyección en músculos erróneos, técnica de inyección, formación de anticuerpos frente a la toxina, dosis insuficiente;
- Evaluar nuevamente si es adecuado el tratamiento con toxina botulínica tipo A;

En caso de dosis insuficiente y en ausencia de cualquier efecto adverso secundario a la primera sesión de tratamiento, aplicar una segunda sesión teniendo en cuenta lo siguiente:

- i) Considerar el ajuste de la dosis total hasta un máximo de 40 ó 50 unidades, en base al análisis de falta de respuesta al tratamiento previo;

- ii) se debe mantener al menos un intervalo de tres meses entre ambas sesiones de tratamiento.

4.3 Contraindicaciones

VISTABEL está contraindicado,

- En personas con una conocida hipersensibilidad a toxina botulínica tipo A o a cualquiera de los excipientes de la fórmula;
- En caso de miastenia grave o de Síndrome Eaton Lambert.
- En caso de presencia de infección en los puntos en que se pretende inyectar.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

VISTABEL debe ser utilizado para el tratamiento de un solo paciente durante una sola sesión. El resto del producto no utilizado debe ser eliminado según se detalla en la sección 6.6. (Instrucciones de uso, manejo y eliminación). Deberán tomarse precauciones especiales para la preparación y administración del producto al igual que para la eliminación de la solución que sobre (ver la sección 6.6).

Antes de administrar VISTABEL es necesario conocer la anatomía relevante y cualquier alteración de la misma debida a intervenciones quirúrgicas previas. No se debe sobrepasar las dosis ni la frecuencia de administración de VISTABEL recomendadas.

En muy raros casos se puede presentar una reacción anafiláctica después de la inyección de toxina botulínica. Se debe disponer de epinefrina (adrenalina) o algún otro remedio anti-anafiláctico.

Se han notificado muy raramente reacciones adversas posiblemente relacionadas con la diseminación a distancia de la toxina lejos del sitio de administración (ver sección 4.8). Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada. No se recomienda la inyección de VISTABEL en pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración.

Se debe advertir a los pacientes y cuidadores que busquen asistencia médica en caso de que se presenten alteraciones en la deglución, en el habla o respiratorios.

Una dosificación demasiado frecuente o excesiva puede aumentar el riesgo de formación de anticuerpos. La formación de anticuerpos puede provocar un fracaso del tratamiento de la toxina botulínica tipo A incluso para otras indicaciones.

Se deberá tener cuidado al utilizar VISTABEL en caso de inflamación en el (los) puntos(s) en que pretende inyectar o cuando el músculo a tratar esté excesivamente debilitado o atrofiado. También se deberá tener cuidado en el tratamiento con VISTABEL de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica o con desórdenes neuromusculares periféricos.

El uso de VISTABEL no está recomendado en pacientes con edad inferior a 18 años ni en pacientes con edad superior a 65 años.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teóricamente, el efecto de la toxina botulínica se puede ver potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o espectinomicina, o por otros fármacos que interfieran con la transmisión neuromuscular (como por ejemplo los relajantes musculares del tipo tubocurarina).

No se han realizado estudios específicos que permitan establecer la interacción clínica con otros fármacos. No se han descrito otras interacciones clínicamente significativas en esta indicación.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se debe usar VISTABEL durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. No se dispone de datos suficientes sobre el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora (véase Sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Lactancia

Se desconoce si VISTABEL se excreta en la leche humana, por lo que su uso no está recomendado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se advierte a los conductores o personas que utilicen máquinas, de los riesgos potenciales de astenia, debilidad muscular, mareo y alteración visual vinculados al uso de este medicamento, lo que podría hacer peligroso la conducción de vehículos o el uso de máquinas.

4.8 Reacciones adversas

a) Generales

En base a los datos obtenidos en ensayos clínicos controlados se estima que la proporción de pacientes que podrían presentar efectos adversos tras el tratamiento con VISTABEL es de 23,5% (placebo: 19,2%). Estos efectos adversos pueden estar relacionados con el tratamiento, con la técnica de inyección o con ambos.

En general, las reacciones adversas se producen durante los días siguientes a la inyección y son transitorios. La mayoría de las reacciones adversas descritas son de severidad de leve a moderada.

La debilidad muscular local es la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. La blefaroptosis, que puede ser debida a la técnica de inyección empleada, está asociada al efecto farmacológico de VISTABEL. Al igual que con la administración de cualquier inyección, puede aparecer dolor/quemazón/escozor, edema y/o cardenal asociados a la inyección.

b) Reacciones adversas - frecuencia

La frecuencia se define a continuación: Muy frecuentes (>1/10); Frecuentes (>1/100, <1/10); Poco frecuentes (>1/1000, <1/100); Raras (>1/10000, <1/1000); Muy raras (<1/10000).

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Infección

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Parestesia, mareo

Trastornos oculares

Frecuentes: Blefaroptosis

Poco frecuentes: Blefaritis, dolor de ojos, trastornos visuales

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náusea, sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Eritema

Poco frecuentes: Tensión de la piel, edema (cara, párpado, periorbital), reacción de fotosensibilidad, prurito, sequedad de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Debilidad muscular localizada

Poco frecuentes: Fasciculaciones musculares

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor en la cara

Poco frecuentes: Síndrome gripal, astenia, fiebre

c) Información adicional

Desde la introducción en el mercado del fármaco para otras indicaciones clínicas, se han detectado en raras ocasiones las siguientes reacciones adversas; erupción cutánea (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito y reacción alérgica.

Se han notificado muy raramente con la toxina botulínica reacciones adversas posiblemente relacionadas con la expansión/diseminación a distancia de la toxina lejos del sitio de administración (por ejemplo, debilidad muscular, disfagia, o neumonía por aspiración que pueden ser mortales (ver sección 4.8).

4.9 Sobredosis

No se ha descrito ningún caso de toxicidad sistémica como consecuencia de la inyección accidental de toxina botulínica tipo A. No se ha descrito ningún caso de ingestión de toxina botulínica tipo A. Los signos de sobredosificación no son aparentes inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección o ingestión accidental se debe someter al paciente a supervisión médica durante varios días para detectar posibles signos o síntomas de debilidad generalizada o parálisis muscular.

En pacientes que muestren síntomas de intoxicación por toxina botulínica tipo A (debilidad generalizada, ptosis, diplopia, alteraciones al tragar o hablar, o paresia de los músculos respiratorios) se deberá considerar la hospitalización de los mismos.

5. PROPIEDADES FARMACÓLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Relajantes musculares, agente de acción periférica.
Código ATC M03A X01.

La toxina botulínica tipo A (neurotoxina de *Clostridium botulinum*) bloquea la liberación de acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas por escindir SNAP-25, proteína necesaria para que se produzca adecuadamente la fijación y liberación de acetilcolina de las vesículas situadas en las terminaciones nerviosas dando lugar a la denervación del músculo y por tanto a una parálisis.

Tras la inyección, la toxina botulínica inicialmente se une rápidamente y con elevada afinidad a receptores específicos de la superficie celular. A continuación, la toxina pasa a través de la membrana plasmática mediante endocitosis mediada por receptores. Finalmente es translocada al citosol. Este último paso lleva consigo una inhibición progresiva de la liberación de acetilcolina. Los signos clínicos se manifiestan a los 2-3 días, con un efecto máximo a las 5-6 semanas de la inyección.

Normalmente la recuperación tras la inyección intramuscular se produce a las 12 semanas de la inyección a medida que las terminales nerviosas se ramifican y conectan nuevamente con placas terminales.

Datos clínicos:

En los estudios clínicos se incluyeron 537 pacientes que al fruncir al máximo el entrecejo presentaban líneas verticales de moderadas a graves entre las cejas (líneas glabellares).

Las inyecciones de VISTABEL redujeron de modo significativo la gravedad de las líneas glabellares hasta 4 meses, medidas según la evaluación del investigador en máximo fruncimiento y por la evaluación global del sujeto respecto al cambio de aspecto de sus líneas verticales en el entrecejo (líneas glabellares). Ninguno de los parámetros clínicos incluía una evaluación objetiva del impacto psicológico. Treinta días después de la inyección, los investigadores consideraron que el 80% (325/405) de los pacientes tratados con VISTABEL era respondedor (ninguna gravedad o muy leve en máximo fruncimiento), respecto al 3% (4/132) de los pacientes tratados con placebo. Al mismo tiempo, el 89% (362/405) de los pacientes tratados con VISTABEL manifestó haber experimentado una mejoría moderada o importante, frente a un 7% (9/132) de los pacientes tratados con placebo.

Las inyecciones de VISTABEL también redujeron considerablemente la gravedad de las líneas glabellares en estado relajado. De los 537 pacientes participantes, el 39% (210/537) presentaba líneas glabellares de moderadas a graves en estado relajado (un 15% no presentaba líneas en estado relajado). De éstos, se consideró que el 74% (119/161) de los pacientes tratados con VISTABEL había respondido positivamente (ninguna o leve gravedad) a los treinta días de la inyección, frente a un 20% (10/49) de los pacientes tratados con placebo.

Los datos clínicos de fase 3 en pacientes de edad superior a 65 años tratados con VISTABEL son limitados. Solo el 6,0% (32/537) de los pacientes era de edad superior a 65 años y los resultados de eficacia obtenidos en esta población fueron menores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

a) Características generales del principio activo:

Estudios de distribución realizados en ratas muestran que tras su inyección el complejo ¹²⁵I-toxina botulínica A difunde lentamente por el músculo gastrocnemio, sufre un rápido metabolismo sistémico y se excreta vía urinaria. En el músculo, la cantidad de sustancia marcada se reduce hasta aproximadamente la mitad en aproximadamente 10 horas. En el punto de inyección, la radioactividad se encuentra unida a grandes moléculas proteicas, mientras que en el plasma se une a moléculas pequeñas, lo que indica un rápido metabolismo sistémico del sustrato. En las 24 horas post inyección, el 60% de la radioactividad se excreta por orina. Probablemente, la toxina se metaboliza mediante proteasas y los componentes moleculares se reciclan a través de los circuitos metabólicos normales.

Dada la naturaleza de este producto, no se han llevado a cabo los habituales estudios de absorción, distribución, biotransformación y eliminación.

b) Características en los pacientes:

Se cree que la distribución sistémica de las dosis terapéuticas de VISTABEL es muy pequeña. Estudios clínicos realizados empleando técnicas electromiográficas de fibra única muestran una actividad muscular electrofisiológica aumentada en músculos alejados del punto de inyección, sin ir ésta acompañada de ningún signo o síntoma clínico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En ratas, se produjo intoxicación aguda con la administración intramuscular en torno a las 39 U/Kg. La administración repetida en ratas y monos provocó atrofia muscular y degeneración y parálisis respiratoria. Los Niveles para los que No se Observan Efectos Adversos (NOAEL), expresados en U/Kg, se estiman en 16 (rata, inyecciones cada 6 meses), 4 (mono adulto, 7 meses x 1 inyección administrada cada 2 meses), y 8 (mono joven, 3 x 1 inyección administrada cada 8 semanas).

En ratas, se observó disminución de la fertilidad a 8 y 16 U/Kg, probablemente relacionado con la parálisis de los cuartos traseros en el macho y con la alteración del ciclo de ovulación en las hembras. El NOAEL fue de 4 U/Kg para los machos y de 8 U/Kg para las hembras.

La administración del producto durante el período de organogénesis en ratas y ratones dio lugar a un retraso de la osificación y un peso corporal reducido en el feto a dosis tóxicas para la madre. No se observaron malformaciones ni efectos en la viabilidad fetal. En un estudio peri-post natal, se observó bajo peso al nacer y reducción en la viabilidad de la crías recién nacidas. La dosis sin efecto tóxico en el desarrollo se estima en 4 U/Kg y de < 4 U/Kg para maternotoxicidad.

Tras la administración del producto durante el período de organogénesis en conejos, 0,5U/Kg/día causó la muerte de la madre y abortos pero no produjo efectos teratógenos. El NOAEL del desarrollo fue de 0,125 U/Kg/día.

No existe potencial mutagénico o clastogénico.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Albúmina humana
Cloruro sódico

6.2 Incompatibilidades

Dado que no se dispone de estudios de incompatibilidad, no se recomienda el uso de este producto junto con otros fármacos.

6.3 Período de validez

Dos años.

Una vez reconstituido, se recomienda el uso inmediato de la solución; no obstante se ha demostrado que permanece estable durante 4 horas a +2°C - + 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el frigorífico (2°C - 8°C).

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Polvo en un vial (cristal de Tipo I) con un tapón de goma y un precinto de aluminio;

Vial de 50 Unidades Allergan de toxina botulínica tipo A- envase con uno o envase con dos viales

Vial de 100 Unidades Allergan de toxina botulínica tipo A.- envase de un vial.

PUEDE QUE NO TODOS LOS FORMATOS ESTÉN COMERCIALIZADOS

6.6 Precauciones especiales de eliminación

VISTABEL se debe reconstituir con una solución para inyección de cloruro sódico al 0,9% sin conservantes para inyección. De acuerdo con la tabla para diluciones que se muestra a continuación, se debe introducir la cantidad de 9 mg/ml de la solución inyectable (0,9%) que se indica en una jeringa para obtener una solución reconstituida con una concentración de 4U/0,1 ml.

Cantidad de disolvente añadido al vial de 50 U (solución al 0,9% de cloruro sódico para inyección)	Dosis resultante (Unidades por 0,1 ml)
1,25 ml	4,0
Cantidad de disolvente añadido al vial de 100 U (solución al 0,9% de cloruro sódico para inyección)	Dosis resultante (Unidades por 0,1 ml)
2,5 ml	4,0

Se debe limpiar con alcohol la parte central del tapón de goma.

Para evitar la desnaturalización de VISTABEL, inyecte el disolvente poco a poco en el vial y gire con suavidad el mismo para evitar la formación de burbujas. Deseche el vial si el vacío no hace que el disolvente entre en el mismo. Una vez reconstituido, deberá hacerse una inspección visual de la solución antes de usarla. Sólo se debe usar una solución clara, entre incolora y ligeramente amarillenta libre de partículas.

VISTABEL debe ser utilizado para el tratamiento de un solo paciente durante una sola sesión.

Procedimiento a seguir para una eliminación segura de viales, jeringuillas y materiales usados:

Inmediatamente después del uso, toda la solución de VISTABEL reconstituido que quede en el vial y/o en la jeringuilla debe ser desactivado, antes de su eliminación, con 2 ml de solución de hipoclorito al 0,5% o lejía al 1 % y debe ser eliminado de acuerdo con los procedimientos locales establecidos.

Los viales, las jeringuillas y materiales usados no se deben vaciar sino que se deben depositar en contenedores adecuados y ser eliminados según los procedimientos locales establecidos.

Recomendaciones en caso de accidente durante la manipulación de la toxina botulínica.

En caso de accidente cuando se está manipulando el producto, bien el polvo secado al vacío o bien reconstituido, deben tomarse inmediatamente las medidas adecuadas, que se describen a continuación:

- La toxina es muy sensible al calor y a determinados agentes químicos.
- Se debe limpiar cualquier vertido, bien con un material absorbente empapado en una solución de hipoclorito sódico (solución de lejía) si es el producto secado al vacío, o con un material absorbente seco si se trata del producto reconstituido.
- Las superficies contaminadas se deben limpiar con un material absorbente empapado en una solución de hipoclorito sódico (solución de lejía) y luego secarlas.
- Si se rompe un vial, recoja con cuidado los trozos de cristal y limpie el producto como se indicó anteriormente, evitando cortes en la piel.
- Si salpicara a la piel, lávese con una solución de hipoclorito sódico y luego aclárese bien con abundante agua.
- Si salpicara a los ojos, límpiense cuidadosamente con abundante agua, o con una solución oftálmica de limpieza ocular.
- Si el daño lo sufriera el propio operador, (si se corta o se pincha), proceda como se ha descrito anteriormente y tome las medidas médicas oportunas en función de la dosis inyectada.

Se deberán seguir estrictamente estas instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Westport
County Mayo
Ireland

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

65.837

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

12 de Enero de 2004

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO