

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

VISTABEL, 4 Unidades Allergan/0,1ml, Pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Toxina botulínica de tipo A1.....4 unidades Allergan por 0,1 ml da solução reconstituída.

1 de Clostridium botulinum

As Unidades Allergan não são intercambiáveis com outras preparações de toxina botulínica.

Frasco para preparações injetáveis de 50 Unidades.

Frasco para preparações injetáveis de 100 Unidades.

Para lista completa dos excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Pó branco.

VISTABEL apresenta-se como um depósito fino de cor branca que pode ser difícil de visualizar no fundo do frasco para injetáveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

VISTABEL está indicado para a melhoria temporária do aspeto das:

- linhas verticais moderadas a graves entre as sobrancelhas observadas com o sobrolho totalmente franzido (linhas glabellares) e/ou
- linhas cantais laterais moderadas a graves (pés de galinha) observadas aquando do sorriso máximo e/ou
- linhas da testa moderadas a graves observadas aquando da elevação máxima das sobrancelhas,

quando a gravidade das linhas faciais tem um impacto psicológico significativo nos doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Consulte as recomendações específicas para cada indicação que se encontram descritas abaixo.

As unidades de toxina botulínica não são intercambiáveis de um produto para outro. As doses recomendadas em Unidades Allergan são diferentes das de outras preparações de toxina botulínica.

Doentes idosos

Existem dados limitados de estudos clínicos de fase 3 com VISTABEL em doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 5.1).

Não é necessário um ajuste de dose específico para a utilização em idosos.

População pediátrica

Ainda não foi demonstrada a segurança e eficácia de VISTABEL no tratamento das linhas glabellares observadas com o sobrolho totalmente franzido, dos pés de galinha observadas aquando do sorriso máximo, ou das linhas da testa observadas aquando da elevação máxima das sobrancelhas em indivíduos com menos de 18 anos de idade. A utilização de VISTABEL não é recomendada em indivíduos com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.4).

Modo de administração

VISTABEL só deve ser administrado por médicos com qualificações e especialização adequada para este tipo de tratamento e que utilizem o equipamento necessário.

Após a reconstituição, VISTABEL só pode ser utilizado para uma sessão de injeção(ões) por doente. O produto restante deve ser eliminado tal como descrito na secção 6.6.

Devem ser tomadas precauções especiais na preparação e administração do produto, assim como na inativação e eliminação da solução que ainda reste (ver secção 4.4. e 6.6).

O volume de injeção recomendado por zona muscular é de 0,1 ml. Ver também o quadro de diluição na secção 6.6.

Para obter instruções acerca da utilização, manipulação e eliminação dos frascos para injetáveis, ver secção 6.6.

Deve-se ter especial atenção para garantir que VISTABEL não é injetado num vaso sanguíneo quando é injetado nas linhas verticais entre as sobrancelhas observadas com o sobrolho totalmente franzido (também conhecidas como linhas glabellares), nas linhas cantais laterais observadas aquando do sorriso máximo (também conhecidas por pés de galinha), ou nas linhas da testa observadas aquando da elevação máxima das sobrancelhas, ver secção 4.4.

O intervalo entre tratamentos não deve ser inferior a três meses.

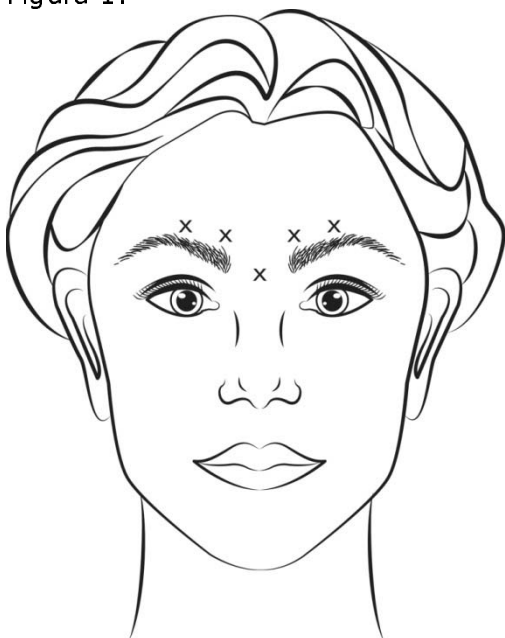
Instruções de administração para as Linhas Glabellares observadas com o sobrolho totalmente franzido:

VISTABEL reconstituído (50 Unidades/1,25 ml ou 100 Unidades/2,5 ml) deve ser aplicado utilizando uma agulha estéril de calibre 30. Devem ser administrados 0,1 ml

(4 Unidades) em cada um dos 5 locais de injeção (ver Figura 1): 2 injeções em cada músculo corrugador e 1 injeção no músculo procéero, para uma dose total de 20 Unidades.

Antes da injeção, o indicador ou o polegar, deve ser firmemente colocado abaixo do arco orbital de modo a evitar a extravasão para baixo do referido arco. A agulha deve ser orientada superior e medianamente durante a injeção. De forma a reduzir o risco de ptose da pálpebra, não deve ser excedida uma dose máxima de 4 Unidades em cada local de injeção, nem o número de locais injeção. Adicionalmente, as injeções próximas do músculo elevador palpebrae superioris devem ser evitadas, especialmente em doentes com complexos sobancelha-depressores maiores (depressor supercilii). As injeções no músculo corrugador devem ser administradas na parte central do mesmo, a uma distância de pelo menos 1 cm acima do arco das sobrelanceiras.

Figura 1:



A melhoria da gravidade das linhas glabellares observadas com o sobrolho totalmente franzido ocorre, normalmente, uma semana após o tratamento. O efeito foi demonstrado até 4 meses após a injeção.

Instruções de administração para a indicação nos Pés de Galinha observadas aquando do sorriso máximo:

VISTABEL reconstituído (50 Unidades/1,25 ml ou 100 Unidades/2,5 ml) é injetado utilizando uma agulha esterilizada de calibre 30. Devem ser administrados 0,1 ml (4 Unidades) em cada um dos 3 locais de injeção por lado (um total de 6 locais de injeção) no músculo orbicularis oculi lateral, até uma dose total de 24 Unidades num volume total de 0,6 ml (12 Unidades por lado).

De forma a reduzir o risco de ptose da pálpebra, não deve ser excedida uma dose máxima de 4 Unidades em cada local de injeção, nem o número de locais injeção. Adicionalmente, as injeções devem ser administradas no lado temporal da margem orbital, mantendo desta forma a distância de segurança do músculo que controla a elevação da pálpebra.

As injeções devem ser administradas com a extremidade em bisel da agulha virada para cima e com uma orientação oposta à do olho. A primeira injeção (A) deve ser administrada a aproximadamente 1,5 a 2,0 cm temporal ao cantal lateral e junto ao lado temporal da margem orbital. Se as linhas na região dos pés de galinha estiverem acima e abaixo do canto lateral, injete conforme demonstrado na Figura 2. Alternativamente, se as linhas da região dos pés de galinha estiverem principalmente abaixo do canto lateral, injete conforme demonstrado na Figura 3.

Figura 2:

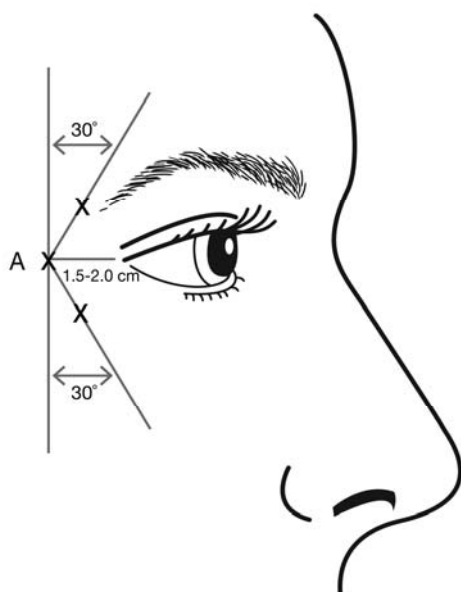
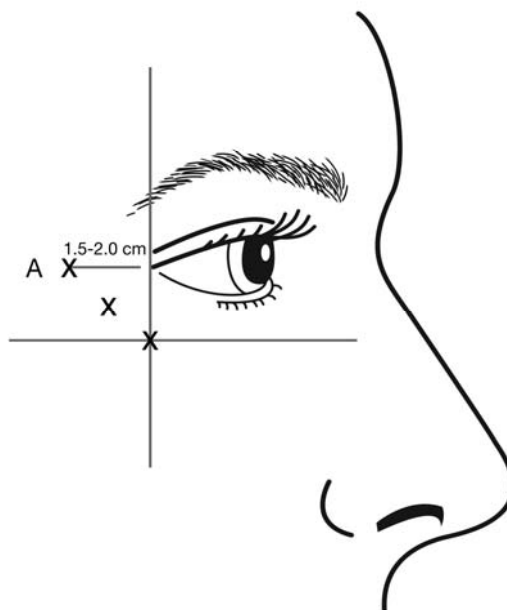


Figura 3:



Para o tratamento simultâneo com as linhas glabellares observadas com o sobrolho totalmente franzido, a dose é de 24 Unidades para os pés de galinha observados aquando do sorriso máximo e de 20 Unidades para as linhas glabellares (ver as Instruções de Administração para as Linhas Glabellares e a Figura 1), para uma dose total de 44 Unidades, num volume total de 1,1 ml.

Quando avaliada pelo investigador, a melhoria da gravidade dos pés de galinha observados aquando do sorriso máximo ocorreu no período de uma semana após tratamento. O efeito foi demonstrado durante uma média de 4 meses após a injeção.

Instruções de administração para as Linhas da Testa observadas aquando da elevação máxima das sobrancelhas:

VISTABEL reconstituído (50 Unidades/1,25 ml ou 100 Unidades/2,5 ml) é injetado utilizando uma agulha esterilizada de calibre 30. Devem ser administrados 0,1 ml (4

Unidades) em cada um dos 5 locais de injeção no músculo frontal, para uma dose total de 20 Unidades num volume total de 0,5 ml (ver Figura 4).

A dose total de tratamento das linhas da testa (20 Unidades) em conjunto com as linhas glabellares (20 Unidades) é de 40 Unidades/1,0 ml.

Para identificar os locais adequados de injeção no músculo frontal, deve ser avaliada a relação global entre o tamanho da testa do indivíduo e a distribuição da atividade do músculo frontal.

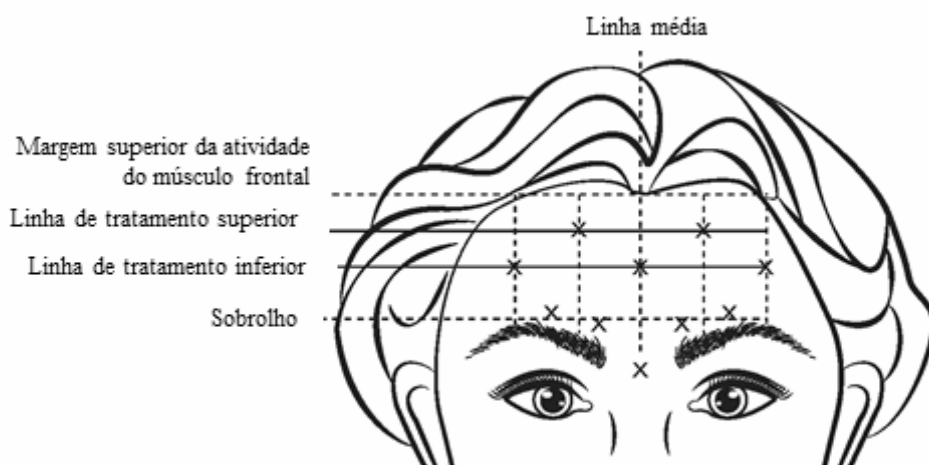
As seguintes linhas de tratamento horizontais devem ser localizadas através da palpação suave da testa em descanso e com a máxima elevação das sobrancelhas:

- Margem superior da atividade do músculo frontal: aproximadamente 1 cm acima da primeira ruga superior da testa
- Linha de tratamento inferior: a meio entre a margem superior da atividade do músculo frontal e o sobrolho, pelo menos 2 cm acima do sobrolho
- Linha de tratamento superior: a meio entre a margem superior da atividade do músculo frontal e a linha de tratamento inferior

As 5 injeções devem ser administradas na intersecção das linhas de tratamento horizontais com as seguintes linhas verticais de referência:

- Na linha de tratamento inferior, na linha média do rosto e 0,5 a 1,5 cm a meio da linha de fusão temporal palpada (crista temporal); repetir no outro lado.
- Na linha de tratamento superior, a meio entre os locais lateral e mediano da linha de tratamento inferior; repetir no outro lado.

Figura 4:



A melhoria da gravidade das linhas da testa observadas aquando da elevação máxima das sobrancelhas ocorre uma semana após o tratamento. O efeito foi demonstrado durante aproximadamente 4 meses após a injeção.

Para o tratamento simultâneo das linhas glabellares e dos pés de galinha, a dose total é de 64 Unidades, compostas por 20 Unidades para as linhas da testa, 20 Unidades para as linhas glabellares (ver Instruções de Administração para as Linhas Glabellares e a Figura 1) e 24 Unidades para os pés de galinha (ver Administração nos Pés de Galinha e as Figuras 2 e 3).

Informações gerais

Em caso de insucesso do tratamento após a primeira sessão, ou seja, na ausência, um mês após a injeção, de melhoria significativa relativamente ao nível inicial, podem ser consideradas as seguintes abordagens:

Análise das causas do insucesso como, p. ex., injeção em músculos incorretos, técnica de injeção, formação de anticorpos neutralizantes da toxina, dose insuficiente;

Reavaliação da adequação do tratamento com a toxina botulínica de tipo A;

Em caso de ausência de quaisquer efeitos indesejáveis associados à primeira sessão de tratamento, inicie uma segunda sessão de tratamento com um intervalo de, pelo menos, três meses entre as duas sessões de tratamento.

Para as linhas glabellares observadas com o sobrolho totalmente franzido, no caso de uma dose insuficiente, inicie uma segunda sessão de tratamento ajustando a dose total até 40 ou 50 Unidades, tendo em consideração a análise do insucesso do tratamento anterior.

A segurança e eficácia de injeções repetidas de VISTABEL por mais de 12 meses não foram avaliadas.

4.3 Contraindicações

VISTABEL está contraindicado nos seguintes casos:

- Em indivíduos com hipersensibilidade conhecida à toxina botulínica tipo A ou a qualquer um dos excipientes da formulação;
- Na presença de miastenia gravis ou Síndrome de Eaton Lambert;
- Na presença de infeção no local de injeção proposto.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devem ser tomadas precauções especiais na preparação e administração do medicamento, assim como na inativação e eliminação da restante solução não utilizada (ver secção 4.2 e 6.6).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Antes da administração de VISTABEL, é necessário conhecer a anatomia relevante e quaisquer alterações na anatomia devido a intervenções cirúrgicas anteriores e a injeção em estruturas anatómicas vulneráveis deve ser evitada.

Não devem ser excedidas as doses nem a frequência de administração recomendadas de VISTABEL.

Pode ocorrer muito raramente uma reação anafilática após a injeção da toxina botulínica. Devem assim estar disponíveis epinefrina (adrenalina) ou outras medidas anti-anafiláticas.

Doentes com alterações neuromusculares subjacentes podem ter um risco aumentado de sofrer de efeitos sistémicos clinicamente significativos incluindo disfagia grave e compromisso respiratório com as doses habituais de toxina botulínica tipo A. Em alguns destes casos, a disfagia prolongou-se durante vários meses e houve a necessidade de proceder à colocação de um tubo de alimentação gástrica (ver secção 4.3).

É também necessário tomar precaução quando VISTABEL é utilizado no tratamento de doentes com esclerose amiotrófica lateral ou com alterações neuromusculares periféricas.

Foram notificadas muito raramente reações adversas possivelmente relacionadas com a difusão da toxina botulínica para locais distantes do local de administração (ver secção 4.8). Os doentes tratados com doses terapêuticas podem sentir fraqueza muscular exagerada. As dificuldades de deglutição ou respiratórias são graves e podem resultar em morte. O tratamento com VISTABEL não é recomendado em doentes com antecedentes de disfagia e aspiração.

Os doentes ou prestadores de cuidados de saúde devem ser aconselhados no sentido de procurarem assistência médica imediata caso surjam perturbações a nível da deglutição, fala ou respiração.

Doses demasiado frequentes ou excessivas podem aumentar o risco de formação de anticorpos. A formação de anticorpos pode levar ao insucesso do tratamento com a toxina botulínica de tipo A mesmo noutras indicações.

Tal como para qualquer injeção, pode ocorrer dor localizada, inflamação, parestesia, hipoestesia, sensibilidade, inchaço/edema, eritema, infeção localizada, hemorragia e/ou hematomas associados à injeção. A dor relacionada com a agulha e/ou ansiedade causaram respostas vagais, incluindo hipotensão sintomática transitória e síncope.

Deve ser tomada precaução quando VISTABEL é utilizado na presença de inflamação no(s) local(ais) de injeção proposto(s) ou quando se verifique fraqueza excessiva ou atrofia no músculo alvo.

Deve-se ter especial cuidado para garantir que VISTABEL não é injetado num vaso sanguíneo quando é injetado nas linhas glabellares observadas com o sobrolho totalmente franzido, nos pés de galinha observadas aquando do sorriso máximo ou

nas linhas da testa observadas aquando da elevação máxima das sobrancelhas, ver secção 4.2.

Existe o risco de desenvolvimento de ptose da pálpebra após o tratamento, consulte a secção 4.2 relativa às instruções de administração acerca de como minimizar este risco.

A utilização de VISTABEL não é recomendada em indivíduos com idade inferior a 18 anos. Existem dados clínicos limitados de fase 3 com VISTABEL em doentes com idade superior a 65 anos.

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser claramente registados o nome e número do lote do produto administrado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Teoricamente, o efeito da toxina botulínica pode ser potenciado por antibióticos aminoglicosídeos, espectinomicina, ou por outros medicamentos que interfiram com a transmissão neuromuscular (por exemplo, agentes bloqueadores neuromusculares).

O efeito resultante da administração de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica, em simultâneo ou com alguns meses de intervalo entre eles, é desconhecido. A fraqueza neuromuscular excessiva pode ser exacerbada pela administração de outra toxina botulínica antes da resolução dos efeitos da toxina botulínica administrada previamente.

Não foram realizados testes específicos para determinar a possibilidade de interação clínica com outros medicamentos. Não foram notificadas outras interações clinicamente significativas para esta indicação terapêutica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação adequada sobre o uso da toxina botulínica tipo A em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido.

VISTABEL não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Amamentação

Não existe informação sobre a possibilidade de VISTABEL ser excretado no leite materno. Deste modo, não é recomendada a utilização de VISTABEL durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados adequados relativamente aos efeitos da toxina botulínica tipo A na fertilidade de mulheres em idade fértil. Os estudos realizados em ratos machos e fêmeas mostraram reduções na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos relativos aos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, VISTABEL pode causar astenia, fraqueza muscular, tonturas e alterações visuais os quais podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

a) Gerais

Em ensaios clínicos controlados para as linhas glabellares observadas com o sobrolho totalmente franzido, os acontecimentos adversos considerados pelo investigador como estando relacionados com VISTABEL foram notificados em 23,5% dos doentes (placebo: 19,2%). No ciclo de tratamento 1 dos ensaios clínicos principais controlados para os pés de galinha observados aquando do sorriso máximo, estes acontecimentos foram notificados em 7,6% (24 Unidades para os pés de galinha isoladamente) e 6,2% (44 Unidades: 24 Unidades para os pés de galinha administradas simultaneamente com 20 Unidades para as linhas glabellares) dos doentes em comparação com 4,5% para o placebo. No ciclo de tratamento 1 dos ensaios clínicos para as linhas da testa observadas na elevação máxima das sobrancelhas, foram notificados acontecimentos adversos considerados pelos investigadores como estando relacionados com o VISTABEL em 20,6% dos doentes tratados com 40 Unidades (20 Unidades para o músculo frontal com 20 Unidades para o complexo glabellar) e 14,3% dos doentes tratados com 64 Unidades (20 Unidades para o músculo frontal com 20 Unidades para o complexo glabellar e 24 Unidades para as áreas das linhas cantais laterais), em comparação com 8,9% dos doentes que receberam placebo.

As reações adversas podem estar relacionadas com o tratamento, com a técnica de injeção ou com ambos. De um modo geral, as reações adversas ocorrem nos primeiros dias após a injeção e são temporárias. A maioria dos acontecimentos adversos notificados foi de gravidade ligeira a moderada.

A ação farmacológica prevista para a toxina botulínica consiste em fraqueza muscular local. No entanto, foram notificados casos de fraqueza nos músculos adjacentes e/ou de músculos afastados do local da injeção. O aparecimento de blefaroptose, o qual pode estar relacionado com a técnica utilizada, é consistente com a ação farmacológica de VISTABEL. Tal como com qualquer procedimento que envolva injeção, dor/sensação de queimadura/sensação de picada, edema e/ou hematomas podem estar associados à injeção. Foi também notificado febre e síndrome gripal após injeções de toxina botulínica.

b) Reações adversas - frequência

As reações adversas são classificadas por Classes de Sistemas de Órgãos e pela sua frequência tal como é definido a seguir: Muito Frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco Frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$).

Linhas Glabellares

Nos estudos clínicos com dupla ocultação, controlados por placebo, foram notificadas as seguintes reações adversas após a injeção de VISTABEL 20 Unidades para as linhas glabellares, isoladamente:

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial	Frequência
Infeções e Infestações	Infeção	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, parestesia	Frequentes
	Tonturas	Pouco frequentes
Afeções oculares	Ptoze da pálpebra	Frequentes
	Blefarite, dor ocular, alterações visuais (incluindo visão turva)	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequentes
	Xerostomia	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Eritema, espessamento da pele	Frequentes
	Edema (face, pálpebra e periorbital), reações de fotossensibilidade, prurido, pele seca	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Fraqueza muscular localizada	Frequentes
	Fasciculação e fibrilhação muscular	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor facial, edema no local da injeção, equimose, dor no local da injeção, irritação no local da injeção	Frequentes
	Síndrome tipo gripal, astenia, febre	Pouco frequentes

Pés de Galinha com ou sem Linhas Glabellares

Nos estudos clínicos com dupla ocultação, controlados por placebo, foram notificadas as seguintes reações adversas após a injeção de VISTABEL para os pés de galinha, com ou sem linhas glabellares:

Classe de Sistema de Órgãos	Termo Preferido	Frequência
Afeções oculares	Edema da pálpebra	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hematoma no local da injeção*	Frequentes
	Hemorragia no local da injeção*	Pouco frequentes
	Dor no local da injeção*	Pouco frequentes
	Parestesia no local da injeção	Pouco frequentes

*reações adversas relacionadas com o procedimento

Linhas da Testa e Linhas Glabellares com ou sem Pés de Galinha

Nos estudos clínicos com dupla ocultação, controlados por placebo, foram notificadas as seguintes reações adversas após a injeção de VISTABEL para tratamento em simultâneo de linhas da testa e linhas glabellares, com ou sem pés de galinha:

Classe de Sistema de Órgãos	Termo Preferido	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Frequentes
Afeções oculares	Ptose da pálpebra ¹	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Espessamento da pele Ptose da sobrancelha ²	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hematomas no local da injeção*	Frequentes
	Hematoma no local da injeção*	Frequentes
	Dor no local da injeção*	Pouco frequentes

1 O tempo médio até ao aparecimento da ptose da pálpebra foi de 9 dias após o tratamento

2 O tempo médio até ao aparecimento da ptose da sobrancelha foi de 5 dias após o tratamento

*reações adversas relacionadas com o procedimento

c) Informação pós-comercialização (frequência desconhecida)

Foram notificadas as seguintes reações adversas ou os seguintes acontecimentos adversos clinicamente significativos desde que o medicamento se encontra comercializado para o tratamento das linhas glabellares, pés de galinha e para as outras indicações clínicas:

Classe de Sistema de Órgãos	Termo Preferencial
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia, angioedema, doença do soro, urticária
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia
Doenças do sistema nervoso	Plexopatia braquial, disfonia, disartria, paresia facial, hipostesia, fraqueza muscular, miastenia gravis, neuropatia periférica, parestesia, radiculopatia, síncope, paralisia facial
Afeções oculares	Glaucoma de ângulo-fechado (no tratamento do blefarospasmo), ptose da pálpebra, lagofthalmos, estrabismo, visão turva, alterações visuais, secura ocular, edema da pálpebra
Afeções do ouvido e do labirinto	Hipoacusia, acufenos, vertigens

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pneumonia por aspiração, dispneia, broncospasmo, depressão respiratória, insuficiência respiratória
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia, boca seca, disfagia, náuseas, vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia, ptose da sobrancelha, dermatite psoriasiforme, eritema multiforme, hiperidrose, madarose, prurido, erupções cutâneas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Atrofia muscular, mialgia, espasmos musculares localizados/contrações musculares involuntárias
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Atrofia/denervação, mal-estar geral, pirexia

Muito raramente foram notificadas, com a toxina botulínica, reações adversas possivelmente relacionadas com a difusão da toxina para locais distantes do local de administração (p. ex. fraqueza muscular, disfagia, obstipação ou pneumonia por aspiração que pode ter um desfecho fatal) (ver secção 4.4.).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com VISTABEL é um termo relativo e depende da dose, do local de injeção e das propriedades do tecido circundante. Não foram descritos quaisquer casos de toxicidade sistémica resultante da injeção acidental de toxina botulínica tipo A. Doses excessivas podem causar paralisia neuromuscular local ou distante, generalizada e profunda. Não foram notificados casos de ingestão da toxina botulínica tipo A.

Os sinais de sobredosagem não são visíveis logo após a injeção. Em caso de injeção ou ingestão acidentais, o doente deve ser clinicamente observado ao longo de vários dias para o caso de aparecimento de sinais e sintomas de fraqueza sistémica ou de paralisia muscular. Deve ser considerada a hospitalização dos doentes que apresentem sintomas de envenenamento pela toxina botulínica de tipo A (fraqueza generalizada, ptose, diplopia, perturbações da fala e da deglutição ou paresia dos músculos respiratórios).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.3.2 - Sistema nervoso central. Relaxantes musculares. Ação periférica.

Código ATC: M03A X01.

A toxina botulínica de tipo A (neurotoxina do *Clostridium botulinum*) bloqueia a libertação periférica de acetilcolina nos terminais nervosos colinérgicos pré-sinápticos através da clivagem de SNAP-25, uma proteína absolutamente necessária para a ligação e libertação da acetilcolina das vesículas situadas no interior das terminações nervosas, o que conduz a uma denervação do músculo e consequentemente a uma paralisia.

Após a injeção, verifica-se a ocorrência de uma rápida ligação inicial de alta afinidade da toxina com recetores específicos da superfície da célula. Segue-se uma transferência da toxina através da membrana plasmática por endocitose mediada por recetores. Por último, a toxina é libertada para o citosol. Este último processo é acompanhado por uma inibição progressiva da libertação de acetilcolina; os sinais clínicos tornam-se visíveis num período de 2 a 3 dias, observando-se um efeito máximo num período de 5 a 6 semanas após a administração da injeção.

A recuperação após a injeção intramuscular normalmente ocorre no espaço de 12 semanas da injeção, à medida que as terminações nervosas crescem e se ligam de novo às placas terminais.

Dados clínicos:

Linhas Glabellares

Foram incluídos nos estudos clínicos 537 doentes com linhas glabellares moderadas a graves observadas com sobrolho totalmente franzido.

As injeções de VISTABEL reduziram de forma significativa a gravidade das linhas glabellares aquando do sorriso máximo até 4 meses, tal como determinado pelo investigador, no nível máximo de sobrolho franzido, e pela avaliação global feita pelo próprio indivíduo na alteração do aspeto das linhas glabellares observadas com o sobrolho totalmente franzido. Nenhum dos objetivos clínicos incluiu uma avaliação objetiva do impacto psicológico. Trinta dias após a injeção, 80% (325/405) dos doentes tratados com VISTABEL foram considerados pelos investigadores como tendo respondido de forma positiva ao tratamento (nenhuma ou ligeira gravidade no nível máximo de sobrolho franzido), em comparação com 3% (4/132) dos doentes tratados com placebo. Neste mesmo momento, 89% (362/405) dos doentes tratados com VISTABEL sentiram uma melhoria moderada, em comparação com 7% (9/132) dos doentes tratados com placebo.

As injeções de VISTABEL também reduziram de modo significativo a gravidade das linhas glabellares quando em descanso. Dos 537 doentes envolvidos no estudo, 39% (210/537) apresentavam linhas glabellares moderadas a graves em descanso (15% não apresentaram linhas em descanso). Destes, 74% (119/161) dos doentes tratados com VISTABEL foram considerados como tendo respondido de forma

positiva ao tratamento (sem gravidade ou gravidade ligeira), trinta dias após a injeção, comparativamente com 20% (10/49) dos doentes tratados com placebo. Existem dados limitados de estudos clínicos de fase 3 com VISTABEL, em doentes com idade superior a 65 anos. Apenas 6,0% (32/537) dos indivíduos apresentavam idade superior a 65 anos e os resultados referentes à eficácia foram mais baixos nesta população.

Pés de galinha

Foram incluídos 1362 doentes com pés de galinha moderados a graves observados aquando do sorriso máximo, tanto isoladamente (N=445, Estudo 191622-098) ou também com linhas glabellares moderadas a graves observadas com o sobrolho totalmente franzido (N=917, estudo 191622-099).

As injeções com VISTABEL reduziram significativamente a gravidade dos pés de galinha observados aquando do sorriso máximo em comparação com o placebo em todos os pontos temporais ($p < 0,001$) durante até 5 meses. Tal foi medido pela proporção de doentes com pés de galinha que alcançaram a classificação de gravidade mínima ou ligeira aquando do sorriso máximo em ambos os estudos principais; até ao dia 150 (final do estudo) no Estudo 191622-098 e ao dia 120 (final do primeiro ciclo de tratamento no Estudo 191622-099). Tanto nas avaliações feitas pelo investigador, como nas avaliações feitas pelo indivíduo, a proporção de indivíduos que não apresentaram gravidade ou apresentaram gravidade ligeira dos pés de galinha observados aquando do sorriso máximo foi superior nos doentes com pés de galinha de gravidade moderada na situação inicial, em comparação com os doentes com pés de galinha graves observados aquando do sorriso máximo na situação inicial. A Tabela 1 resume os resultados ao dia 30, o ponto temporal do parâmetro de eficácia primário.

No Estudo 191622-104 (extensão do Estudo 191622-099), 101 doentes anteriormente aleatorizados para o placebo foram incluídos para receberem o seu primeiro tratamento com uma dose de 44 Unidades. Os doentes tratados com VISTABEL tiveram um benefício estatisticamente significativo no parâmetro de eficácia primário em comparação com o placebo ao dia 30, após o seu primeiro tratamento ativo. A taxa de resposta foi idêntica para o grupo que recebeu 44 Unidades ao dia 30 após o primeiro tratamento no Estudo 191622-099. Um total de 123 doentes recebeu 4 ciclos de 44 Unidades de VISTABEL para o tratamento combinado dos pés de galinha e das linhas glabellares.

Tabela 1. Dia 30: Avaliação do investigador e do doente relativamente aos pés de galinha observados aquando do sorriso máximo – Taxas de resposta (% de doentes que atingiram a classificação de sem gravidade ou gravidade ligeira dos pés de galinha)

Estudo clínico	Dose	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Avaliação do investigador		Avaliação do doente	
191622-098	24 Unidades (pés de galinha)	66,7%* (148/222)	6,7% (15/223)	58,1%* (129/222)	5,4% (12/223)
191622-099	24 Unidades (pés de galinha)	54,9%* (168/306)	3,3% (10/306)	45,8%* (140/306)	3,3% (10/306)

	44 Unidades (24 Unidades pés de galinha; 20 Unidades linhas glabellares)	59,0%* (180/305)	3,3% (10/306)	48,5%* (148/305)	3,3% (10/306)
--	--	---------------------	------------------	---------------------	------------------

*p < 0,001 (VISTABEL em comparação com placebo)

Foram observadas melhorias, tendo em consideração a situação inicial, na avaliação feita pelo indivíduo acerca do aspeto dos pés de galinha observados aquando do sorriso máximo com a utilização de VISTABEL (24 Unidades e 44 Unidades), em comparação com placebo, ao dia 30 e em todos os pontos temporais após cada ciclo de tratamento em ambos os estudos principais (p < 0,001).

O tratamento com VISTABEL 24 Unidades também reduziu significativamente a gravidade dos pés de galinha em repouso. Dos 528 doentes tratados, 63% (330/528) apresentava pés de galinha de gravidade moderada a grave em repouso na situação inicial. Destes, 58% (192/330) dos doentes tratados com VISTABEL foram considerados como estando a responder ao tratamento (sem gravidade ou gravidade ligeira) trinta dias após a injeção, em comparação com 11% (39/352) dos doentes tratados com placebo.

Foram também observadas melhorias na autoavaliação feita pelos indivíduos no que diz respeito à idade e ao aspeto atraente quando se utilizou VISTABEL (24 Unidades e 44 Unidades) em comparação com o placebo, usando o questionário de Resultados de Linhas Faciais (FLO-11) no ponto temporal primário do dia 30 (p < 0,001) e em todos os pontos temporais seguintes em ambos os estudos principais.

Nos estudos principais, 3,9% (53/1362) dos doentes tinham mais de 65 anos. Os doentes neste grupo etário tiveram uma resposta ao tratamento, conforme avaliado pelo investigador, de 36% (ao dia 30) para o VISTABEL (24 Unidades e 44 Unidades). Quando analisados por grupos etários de ≤50 anos e >50 anos, ambas as populações demonstraram melhorias estatisticamente significativas em comparação com placebo. A resposta ao tratamento com VISTABEL 24 Unidades, conforme avaliada pelo investigador, foi inferior no grupo de indivíduos com >50 anos de idade do que no grupo de indivíduos com ≤50 anos de idade (42,0% e 71,2%, respetivamente).

De forma geral, a resposta ao tratamento com VISTABEL para os pés de galinha observados aquando do sorriso máximo é inferior (60%), tendo em comparação a observada com o tratamento das linhas glabellares observadas com o sobrolho totalmente franzido (80%).

Foram analisadas amostras de 916 doentes (517 doentes tratados com 24 Unidades e 399 doentes tratados com 44 Unidades) tratados com VISTABEL para detetar a formação de anticorpos. Nenhum doente desenvolveu a formação de anticorpos neutralizantes.

Linhas da Testa

822 doentes com linhas da testa moderadas a graves e linhas glabellares observadas aquando da contração máxima, isoladamente (N=254, Estudo 191622-142) ou

também com pés de galinha moderados a graves observados aquando do sorriso máximo (N=568, Estudo 191622-143) foram selecionados e incluídos nas populações primárias para análise de todos os parâmetros de eficácia primários e secundários. As linhas da testa foram tratadas conjuntamente com as linhas glabellares para minimizar o risco da ptose da sobrancelha.

Tanto nas avaliações feitas pelo investigador, como nas avaliações feitas pelo doente, a proporção de doentes que não apresentaram ou apresentaram ligeiras linhas da testa observadas aquando da elevação máxima das sobrancelhas após as injeções de VISTABEL foi superior à dos doentes tratados com placebo ao dia 30, i.e. no ponto temporal do parâmetro de eficácia primário (Tabela 2). As proporções de doentes que atingiram pelo menos uma melhoria de grau 1 na gravidade das linhas da testa relativamente ao valor inicial em descanso, e que não apresentaram gravidade ou apresentaram gravidade ligeira das linhas faciais superiores observadas aquando da contração máxima também foram disponibilizados.

Tabela 2: Dia 30: Avaliação do investigador e do doente relativamente às linhas da testa e linhas faciais superiores aquando da contração máxima e em descanso

Estudo clínico	Parâmetro	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Avaliação do investigador		Avaliação do doente	
Estudo 191622-142 40 U (20 U linhas da testa + 20 U linhas glabellares)	Linhas da Testa na Contração Máxima ^a	94,8% (184/194) p < 0,0005	1,7% (1/60)	87,6% (170/194) p < 0,0005	0,0% (0/60)
	Linhas da Testa em Descanso ^b	86,2% (162/188) p < 0,0001	22,4% (13/58)	89,7% (174/194) p < 0,0001	10,2% (6/59)
Estudo 191622-143 40 U (20 U linhas da testa + 20 U linhas glabellares)	Linhas da Testa na Contração Máxima ^a	90,5% (201/222) p < 0,0005	2,7% (3/111)	81,5% (181/222) p < 0,0005	3,6% (4/111)
	Linhas da Testa em Descanso ^b	84,1% (185/220) p < 0,0001	15,9% (17/107)	83,6% (184/220) p < 0,0001	17,4% (19/109)
Estudo 191622-143 64 U (20 U linhas da testa + 20 U linhas glabellares + 24 U pés de galinha)	Linhas da Testa na Contração Máxima ^a	93,6% (220/235) p < 0,0005	2,7% (3/111)	88,9% (209/235) p < 0,0005	3,6% (4/111)
	Linhas Faciais Superiores na Contração Máxima ^c	56,6% (133/235) p < 0,0001	0,9% (1/111)	n/a	

a Proporção de doentes que alcançaram uma classificação de gravidade das Linhas da Testa nula ou ligeira aquando da elevação máxima das sobrancelhas

b Proporção de doentes com, pelo menos, uma melhoria de grau 1 relativamente ao valor inicial de gravidade das Linhas da Testa em descanso

c Proporção de doentes que responderam ao tratamento definidos como o mesmo doente a alcançar uma classificação de gravidade nula ou ligeira das linhas da testa, linhas glabellares e pés de galinha para cada região facial aquando da contração máxima

As injeções de VISTABEL reduziram significativamente a gravidade das linhas da testa observadas aquando da máxima elevação das sobrancelhas em comparação com o placebo num período de até 6 meses ($p < 0,05$): Tal foi medido pela proporção de doentes que alcançaram uma classificação de gravidade nula ou ligeira aquando da elevação máxima das sobrancelhas em ambos os estudos principais; até ao dia 150 do Estudo 191622-142 (21,6% com tratamento com VISTABEL, em comparação com 0% com tratamento com placebo) e ao dia 180 do Estudo 191622-143 (6,8% com tratamento com VISTABEL, em comparação com 0% com tratamento com placebo).

Quando as 3 áreas foram tratadas simultaneamente no Estudo 191622-143 (grupo VISTABEL 64 Unidades), as injeções de VISTABEL reduziram significativamente a gravidade das linhas glabellares num período de até 6 meses (5,5% com tratamento com VISTABEL, em comparação com 0% com tratamento com placebo), das linhas cantais laterais num período de até 6 meses (3,4% com tratamento com VISTABEL, em comparação com 0% com tratamento com placebo) e das linhas da testa num período de até 6 meses (9,4% com tratamento com VISTABEL, em comparação com 0% com tratamento com placebo).

Ao longo de um ano, um total de 116 e 150 doentes receberam 3 ciclos de VISTABEL 40 Unidades (20 Unidades nas linhas da testa e 20 Unidades nas linhas glabellares) e 64 Unidades (20 Unidades nas linhas da testa, 20 Unidades nas linhas glabellares e 24 Unidades nos pés de galinha), respetivamente. A taxa de resposta para a melhoria das linhas da testa foi semelhante em todos os ciclos de tratamento.

Utilizando o Questionário FLO-11, foram observadas melhorias nas perceções reportadas pelos doentes quanto ao incómodo causado pelas linhas da testa, pela aparência de uma idade superior à real e por um aspeto menos atraente, numa proporção significativamente superior ($p < 0,001$) de doentes tratados com VISTABEL 40 Unidades (20 Unidades nas linhas da testa com 20 Unidades nas linhas glabellares) e 64 Unidades (20 Unidades nas linhas da testa, 20 Unidades nas linhas glabellares e 24 Unidades nos pés de galinha) em comparação com o placebo no ponto temporal primário do dia 30 nos Estudos 191622-142 e 191622-143.

Utilizando o Questionário de Satisfação sobre Linhas Faciais (FLSQ), 78,1% (150/192) dos doentes no Estudo 191622-142 e 62,7% (138/220) no Estudo 191622-143 indicaram melhorias nos impactos emocionais e relacionados com a aparência (no que diz respeito à idade, autoestima negativa, aparência de cansaço, tristeza, irritabilidade) com o tratamento com VISTABEL 40 Unidades (20 Unidades nas linhas da testa com 20 Unidades nas linhas glabellares) comparativamente com doentes tratados com placebo: 19,0% (11/58) no Estudo 191622-142 e 18,9% (21/111) no Estudo 191622-143 ao dia 30 ($p < 0,0001$ em ambos os estudos).

No mesmo questionário, 90,2% (174/193) dos doentes no Estudo 191622-142 e 79,2% (175/221, 40 Unidades) ou 86,4% (203/235, 64 Unidades) no Estudo 191622-143 reportaram estar "muito satisfeitos / bastante satisfeitos" com o VISTABEL 40 Unidades ou 64 Unidades, comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,7% [1/58], 3,6% [4/110] no Estudo 191622-142 e no Estudo 191622-143, respetivamente), no ponto temporal primário do dia 60 utilizando o FLSQ ($p < 0,0001$ em ambos os estudos).

Nos estudos principais, 3,7% (22/587) dos doentes tinham mais de 65 anos. Os doentes neste grupo etário tiveram uma resposta ao tratamento, conforme avaliado pelo investigador, de 86,7% (13/15) (no dia 30) para o VISTABEL, comparativamente com 28,6% (2/7) para o placebo. As taxas de resposta neste subgrupo tratado com VISTABEL foram semelhantes às da população em geral, mas não foi conseguida relevância estatística devido ao número reduzido de participantes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

a) Características gerais da substância ativa:

Estudos de distribuição realizados em ratos demonstram uma lenta difusão muscular do complexo da 125I-neurotoxina botulínica A no músculo gastrocnémio após a injeção, a que se segue um rápido metabolismo sistémico e excreção urinária. A quantidade de material rádio marcado no músculo sofreu uma diminuição com uma semivida de cerca de 10 horas. No local de injeção, a radioatividade estava ligada a moléculas proteicas de elevado peso molecular ao passo que, no plasma, estava ligada a moléculas de baixo peso molecular, o que sugere um rápido metabolismo sistémico do substrato. No espaço de 24 horas após a administração da dose, 60% da radioatividade foi excretada na urina. A toxina é provavelmente metabolizada por proteases, sendo os componentes moleculares reciclados através de vias metabólicas normais.

Devido à natureza deste medicamento, não foram realizados estudos clássicos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação (ADME) da substância ativa.

b) Características nos doentes:

Pensa-se que, nas doses terapêuticas, ocorra uma pequena distribuição sistémica de VISTABEL. Ficou demonstrado nos estudos clínicos que utilizaram técnicas eletromiográficas de fibra única, o aumento da atividade neuromuscular eletrofisiológica em músculos distantes do local de administração da injeção, sem quaisquer sinais ou sintomas clínicos associados.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de reprodução em ratinhos, ratos e coelhos, foi observada embriotoxicidade com elevadas doses (atraso na ossificação e peso fetal reduzido). Não se observaram efeitos teratogénicos nestas espécies. Em ratos, verificaram-se efeitos adversos na fertilidade masculina, no ciclo estral e na fertilidade feminina, apenas com doses elevadas.

Estudos sobre toxicidade aguda, toxicidade por dose repetida, tolerância local, mutagenicidade, antigenicidade e compatibilidade sanguínea não demonstraram efeitos adversos locais fora do normal ou efeitos sistémicos com doses clinicamente relevantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina humana

Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a reconstituição, recomenda-se a utilização imediata da solução. No entanto, foi demonstrada estabilidade física e química do produto durante 24 horas a temperaturas entre +2°C e 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Para condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó em frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha (borracha clorobutílica) e um selo (alumínio);

Frasco para injetáveis contendo 50 Unidades Allergan de toxina botulínica tipo A – embalagem de uma ou duas unidades.

Frasco para injetáveis contendo 100 Unidades Allergan de toxina botulínica tipo A – embalagem de uma ou duas unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A reconstituição deve ser realizada de acordo com as boas práticas, especialmente no que refere à assepsia. VISTABEL tem de ser reconstituído com soro fisiológico estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%). Tal como indicado na tabela de diluição abaixo, a quantidade necessária de soro fisiológico estéril sem conservantes (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%) deve ser inserida numa seringa de modo a obter uma solução reconstituída com uma concentração de 4 Unidades/0,1 ml.

Tamanho do frasco para injetáveis	Quantidade de solvente adicionado a um frasco para injetáveis (solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%)	Dose resultante (Unidades por 0,1 ml)
50 Unidades	1,25 ml	4,0 Unidades
100 Unidades	2,5 ml	4,0 Unidades

A parte central da cápsula de borracha deve ser limpa com álcool.

Para evitar a desnaturação de VISTABEL, injete o solvente lentamente no frasco para injetáveis e, cuidadosamente, rode o frasco para injetáveis de modo a evitar a formação de bolhas. O frasco para injetáveis deve ser rejeitado se o vácuo não puxar o solvente para dentro do frasco. Uma vez reconstituída, a solução deve ser inspecionada visualmente antes da sua utilização. Apenas devem ser utilizadas soluções límpidas, incolores a ligeiramente amarelas e isentas de partículas.

É obrigatório que VISTABEL seja utilizado apenas para o tratamento de um único doente no decorrer de uma única sessão.

Procedimento a seguir para uma eliminação segura dos frascos para injetáveis, seringas e materiais utilizados:

Logo após a utilização, e antes da eliminação, qualquer solução não utilizada reconstituída de VISTABEL no frasco para injetáveis e/ou na seringa tem de ser inativada com 2 ml de uma solução diluída de hipoclorito de sódio a 0,5% ou 1% e eliminada de acordo com as exigências locais.

Os frascos para injetáveis, seringas e materiais utilizados não devem ser esvaziados e devem ser colocados em recipientes apropriados e eliminados como resíduo bioperigoso, de acordo com as exigências locais.

Recomendações na eventualidade de um acidente aquando da manipulação da toxina botulínica.

Na eventualidade de um acidente aquando da manipulação do medicamento, tanto no estado seco a vácuo como reconstituído, as medidas adequadas abaixo indicadas têm de ser implementadas de imediato.

A toxina é muito sensível ao calor e a alguns agentes químicos.

Qualquer derrame tem de ser limpo: com um material absorvente embebido numa solução de hipoclorito de sódio (solução de Javel) no caso do medicamento seco a vácuo, ou com um material seco absorvente no caso do medicamento reconstituído.

- As superfícies contaminadas têm de ser limpas com um material absorvente embebido numa solução de hipoclorito de sódio (solução de Javel) e, de seguida, secas.
- Caso um frasco para injetáveis se parta, recolha com cuidado os pedaços de vidro e limpe o produto conforme acima indicado, evitando cortar a pele.
- Se salpicar, lave com uma solução de hipoclorito de sódio e, de seguida, lave meticulosamente com quantidades abundantes de água.
- Se salpicar para os olhos, lave-os meticulosamente com quantidades abundantes de água ou com uma solução para lavagem oftálmica.
- Se o operador se ferir (cortar-se, picar-se), proceda conforme acima indicado e tome as medidas clínicas adequadas de acordo com a dose injetada.

Estas instruções de utilização, manipulação e eliminação devem ser rigorosamente seguidas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5285085 – 1 frasco de pó para solução injetável de 1,25 ml, 4 unidades Allergan/0,1 ml, frasco para injetáveis de vidro tipo I.

Nº de registo: -1 unidade frasco de pó para solução injetável de 2,5 ml, 4 unidades Allergan/0,1 ml, frasco para injetáveis de vidro tipo I.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de outubro de 2003

Data da última renovação: 10 de dezembro de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO