

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

¹di *Clostridium botulinum*

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

Flaconcino da 50 Unità.

Flaconcino da 100 Unità.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.
Polvere bianca.

Il prodotto VISTABEX appare come un sottile deposito bianco che può essere difficile da vedere sulla base del flaconcino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VISTABEX è indicato per il temporaneo miglioramento nell'aspetto di:

- rughe verticali tra le sopracciglia osservate al massimo corrugamento (rughe glabellari) da moderate a gravi e/o,
- rughe cantali laterali (zampe di gallina) da moderate a gravi osservate al massimo sorriso e/o,
- rughe frontali da moderate a gravi osservate alla massima elevazione delle sopracciglia,

quando la gravità delle rughe del viso ha un importante impatto psicologico in pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Fare riferimento alle raccomandazioni specifiche per ciascuna indicazione di seguito descritta.

Le unità di tossina botulinica non sono intercambiabili da un prodotto all'altro. Le dosi raccomandate in Unità Allergan sono differenti da altri preparati a base di tossina botulinica.

Pazienti anziani

Ci sono limitati dati clinici di studi di fase 3 eseguiti con VISTABEX nei pazienti con età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

Non è richiesto uno specifico aggiustamento della dose per l'uso negli anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di VISTABEX nel trattamento delle rughe della glabella osservate al massimo corrugamento, delle zampe di gallina osservate al massimo sorriso o delle rughe frontali osservate alla massima elevazione delle sopracciglia non sono state dimostrate negli individui di età inferiore ai 18 anni.

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

Modo di somministrazione

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

VISTABEX, dopo la ricostituzione, deve essere utilizzato soltanto per il trattamento di un solo paziente durante una singola sessione. L'eccesso di prodotto inutilizzato deve essere smaltito come descritto al paragrafo 6.6. Si devono usare precauzioni particolari durante la preparazione e la somministrazione del prodotto, così come per l'inattivazione e lo smaltimento della rimanente soluzione non utilizzata (vedere i paragrafi 4.4 e 6.6).

Il volume di iniezione raccomandato per ciascuna sede muscolare è 0,1 ml. Fare riferimento anche alla tabella delle diluizioni nel paragrafo 6.6.

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

Si deve prestare attenzione per assicurare che VISTABEX non venga iniettato in un vaso sanguigno quando si effettua l'iniezione nelle rughe verticali tra le sopracciglia osservate al massimo corrugamento (note anche come rughe glabellari), nelle rughe cantali laterali osservate al massimo sorriso (note anche come zampe di gallina) o nelle rughe frontali osservate alla massima elevazione delle sopracciglia, vedere il paragrafo 4.4.

Gli intervalli di trattamento non devono essere inferiori ai tre mesi.

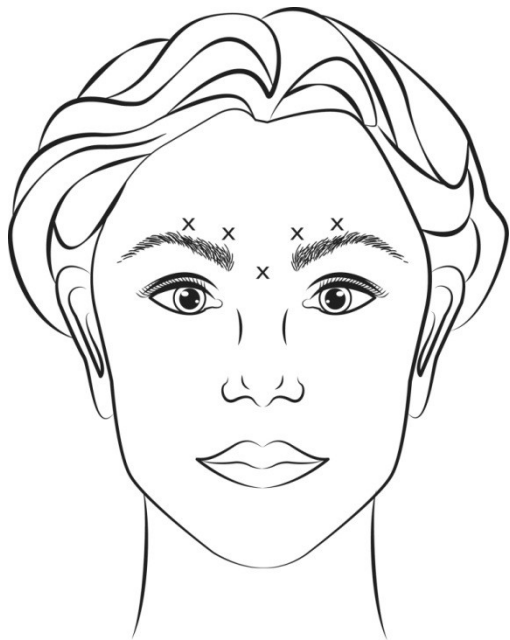
Istruzioni per la somministrazione per le rughe glabellari osservate al massimo corrugamento:

VISTABEX ricostituito (50 Unità/1,25 ml o 100 Unità/2,5 ml) viene iniettato tramite un ago sterile da 30 gauge. Viene somministrato 0,1 ml (4 Unità) di prodotto in ognuna delle 5 sedi di iniezione (vedere Figura 1): 2 iniezioni in ciascun muscolo corrugatore e 1 iniezione nel muscolo procerico per una dose totale di 20 Unità.

Prima dell'iniezione, il pollice o l'indice vanno posizionati fermamente sotto il bordo orbitale al fine di prevenire lo stravasamento sotto tale bordo. Durante l'iniezione l'ago deve essere orientato verso la parte superiore e mediale.

Al fine di ridurre il rischio di ptosi palpebrale, la dose massima di 4 Unità per ogni sito di iniezione così come il numero dei siti di iniezione non devono essere superati. Inoltre, si deve evitare di effettuare iniezioni vicino al muscolo elevatore della palpebra superiore, in particolare nei pazienti con complessi depressore-sopraccigliari più ampi (depressor superciliaris). Le iniezioni nel muscolo corrugatore devono essere effettuate nella parte centrale del muscolo, almeno a distanza di 1 cm sopra l'arco sopraccigliare.

Figura 1:



Il miglioramento della gravità delle rughe della glabella osservate al massimo corrugamento si verifica generalmente entro una settimana dal trattamento. L'effetto è stato dimostrato fino a 4 mesi dopo l'iniezione.

Istruzioni per la somministrazione per le zampe di gallina osservate al massimo sorriso:

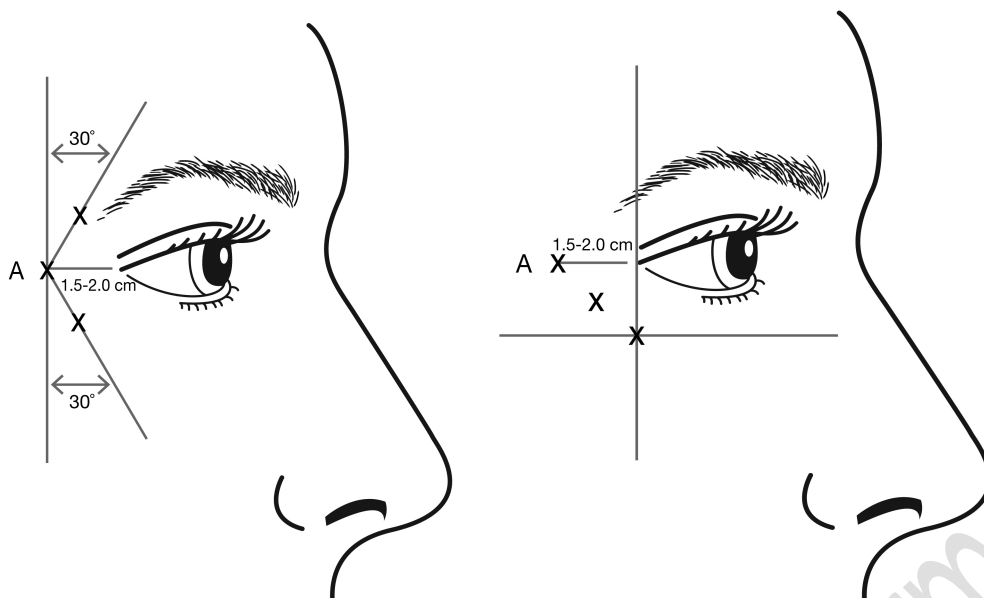
VISTABEX ricostituito (50 Unità/1,25 ml o 100 Unità/2,5 ml) viene iniettato utilizzando un ago sterile da 30 gauge. Viene somministrato 0,1 ml (4 Unità) di prodotto in ognuno dei 3 siti d'iniezione per lato (per un totale di 6 siti di iniezione) nel muscolo orbicolare laterale dell'occhio, per una dose totale di 24 Unità in un volume totale di 0,6 ml (12 Unità per lato).

Al fine di ridurre il rischio di ptosi palpebrale, la dose massima di 4 Unità per ogni sito di iniezione così come il numero dei siti di iniezione non devono essere superati. Inoltre, le iniezioni devono essere effettuate dal lato temporale del bordo orbitale, mantenendo così una distanza di sicurezza dal muscolo elevatore della palpebra.

Le iniezioni devono essere somministrate con la punta conica dell'ago rivolta verso l'alto e orientata lontano dall'occhio. La prima iniezione (A) deve essere effettuata approssimativamente a 1,5-2,0 cm di distanza dal canto laterale dal lato temporale e appena temporalmente al bordo orbitale. Se le rughe nella zona delle zampe di gallina sono sopra e sotto il canto laterale, iniettare come mostrato nella Figura 2. In alternativa, se le rughe nella zona delle zampe di gallina sono principalmente sotto il canto laterale, iniettare come mostrato nella Figura 3.

Figura 2:

Figura 3:



Per il trattamento simultaneo con le rughe glabellari osservate al massimo corrugamento, la dose è di 24 Unità per le zampe di gallina osservate al massimo sorriso e 20 Unità per le rughe glabellari (vedere *Istruzioni per la somministrazione per le rughe glabellari* e la Figura 1), per una dose totale di 44 Unità in un volume totale di 1,1 ml.

Il miglioramento della gravità delle zampe di gallina osservate al massimo sorriso, quando valutato dallo sperimentatore, si è verificato entro una settimana dal trattamento. L'effetto è stato dimostrato per una mediana di 4 mesi dopo l'iniezione.

Istruzioni per la somministrazione per le rughe frontali osservate alla massima elevazione delle sopracciglia:

VISTABEX ricostituito (50 Unità/1,25 ml o 100 Unità/2,5 ml) viene iniettato utilizzando un ago sterile da 30 gauge. Viene somministrato 0,1 ml (4 Unità) di prodotto in ognuno dei 5 siti d'iniezione nel muscolo frontale, per una dose totale di 20 Unità in un volume totale di 0,5 ml (vedere la Figura 4).

La dose totale per il trattamento delle rughe frontali (20 Unità) unitamente alle rughe glabellari (20 Unità) è di 40 Unità/1,0 ml.

Per identificare la posizione dei siti di iniezione appropriati nel muscolo frontale, deve essere valutata la proporzione complessiva tra la misura della fronte del soggetto e la distribuzione dell'attività del muscolo frontale.

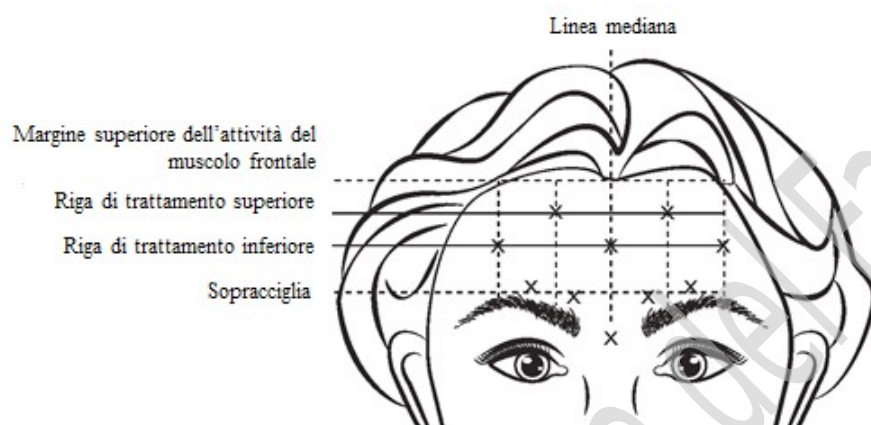
Le seguenti linee orizzontali di trattamento devono essere localizzate mediante leggera palpazione della fronte in posizione di riposo e alla massima elevazione delle sopracciglia:

- Margine superiore dell'attività del muscolo frontale: circa 1 cm sopra la piega più alta sulla fronte
- Riga di trattamento inferiore: a metà tra il margine superiore dell'attività del muscolo frontale e il sopracciglio, almeno 2 cm sopra il sopracciglio
- Riga di trattamento superiore: a metà tra il margine superiore dell'attività del muscolo frontale e la riga di trattamento inferiore

Le 5 iniezioni devono essere effettuate all'intersezione delle righe di trattamento orizzontali con i seguenti punti di riferimento verticali:

- Sulla riga di trattamento inferiore, sulla linea mediana del viso e in posizione mediale di 0,5-1,5 cm rispetto alla linea di fusione temporale (cresta temporale) individuata mediante palpazione; ripetere per l'altro lato.
- Sulla riga di trattamento superiore, a metà tra il sito laterale e mediale della riga di trattamento inferiore; ripetere per l'altro lato.

Figura 4:



Il miglioramento della gravità delle rughe frontali osservate alla massima elevazione delle sopracciglia si è verificato entro una settimana dal trattamento. L'effetto è stato dimostrato fino a circa 4 mesi dopo l'iniezione.

Per il trattamento simultaneo con le rughe glabellari e le zampe di gallina la dose totale è di 64 Unità, che includono 20 Unità per le rughe frontali, 20 Unità per le rughe glabellari (vedere Istruzioni per la somministrazione per le rughe glabellari e la Figura 1) e 24 Unità per le zampe di gallina (vedere Istruzioni per la somministrazione per le zampe di gallina e le Figure 2 e 3).

Informazioni generali

Nel caso di fallimento dopo il primo ciclo di trattamento, cioè in assenza, dopo un mese dall'iniezione, di un significativo miglioramento rispetto alle condizioni iniziali, si possono considerare i seguenti approcci:

- analisi delle cause dell'insuccesso, ad esempio l'iniezione in muscoli errati, la tecnica di iniezione, la formazione di anticorpi in grado di neutralizzare la tossina, una dose insufficiente;
- rivalutazione dell'appropriatezza del trattamento con tossina botulinica di tipo A.

In assenza di effetti indesiderati secondari al primo ciclo di trattamento, avviare una seconda sessione di trattamento con un intervallo di almeno tre mesi tra le due sessioni di trattamento.

Per le rughe glabellari osservate al massimo corrugamento, in caso di dose insufficiente, iniziare un secondo ciclo di trattamento mediante l'aggiustamento della dose totale fino a 40 o 50 Unità, tenendo in considerazione l'analisi del precedente fallimento della terapia.

L'efficacia e la sicurezza di iniezioni ripetute di VISTABEX oltre 12 mesi non è stata valutata.

4.3 Controindicazioni

VISTABEX è controindicato:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si devono usare precauzioni particolari durante la preparazione e la somministrazione del prodotto, così come per l'inattivazione e lo smaltimento della rimanente soluzione non utilizzata (vedere i paragrafi 4.2 e 6.6).

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

Prima di somministrare VISTABEX, occorre essere a conoscenza dell'anatomia dell'area interessata e di qualsiasi alterazione della situazione anatomica dovuta a precedenti interventi chirurgici e deve essere evitata l'iniezione in strutture anatomiche deboli.

Non devono essere superate le dosi e la frequenza raccomandate per le somministrazioni di VISTABEX.

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

Pazienti con malattie neuromuscolari non diagnosticate possono essere ad aumentato rischio di effetti sistemici clinicamente significativi tra cui disfagia grave e compromissione respiratoria con dosi normali di tossina botulinica di tipo A. In alcuni di questi casi, la disfagia è durata diversi mesi e ha richiesto il posizionamento di un sondino gastrico per l'alimentazione (vedere paragrafo 4.3).

Deve inoltre essere effettuata particolare attenzione nell'utilizzo di VISTABEX in pazienti affetti da sclerosi amiotrofica laterale o da disordini neuromuscolari periferici.

Sono state segnalate molto raramente reazioni avverse con la tossina botulinica forse correlate alla diffusione della tossina a distanza dal sito di somministrazione (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trattati con dosi terapeutiche possono riportare eccessiva debolezza muscolare. Le difficoltà nella deglutizione e nella respirazione sono gravi e possono provocare morte. Non è raccomandata l'iniezione di VISTABEX in pazienti con una storia di disfagia ed aspirazione.

I pazienti o coloro che se ne prendono cura devono essere avvisati di richiedere immediato soccorso nel caso di comparsa di disturbi della deglutizione, della parola o della respirazione.

Un dosaggio eccessivo o troppo frequente può aumentare il rischio di formazione di anticorpi. La formazione di anticorpi può causare l'insuccesso del trattamento con tossina botulinica di tipo A anche per altre indicazioni.

Come per qualunque procedura iniettiva, sono stati associati con l'iniezione dolore localizzato, infiammazione, parestesia, ipoestesia, sensibilità, gonfiore/edema, eritema, infezione localizzata, sanguinamento e/o lividi. Dolore correlato all'ago e/o ansia hanno dato luogo a risposte vasovagali, tra cui una transitoria ipotensione sintomatica e sincope.

Deve essere effettuata attenzione nell'utilizzo di VISTABEX in presenza di infiammazioni nella(e) zona(e) da trattare o in caso di eccessiva debolezza o atrofia del muscolo bersaglio.

Si deve prestare attenzione per assicurare che VISTABEX non venga iniettato in un vaso sanguigno quando si effettua l'iniezione nelle rughe glabellari osservate al massimo corrugamento, nelle rughe laterali cantali osservate al massimo sorriso (note anche come zampe di gallina) o nelle rughe frontali osservate alla massima elevazione delle sopracciglia, vedere il paragrafo 4.2.

A seguito del trattamento vi è il rischio di ptosi palpebrale, pertanto fare riferimento al paragrafo 4.2 per le istruzioni relative alla somministrazione su come ridurre al minimo tale rischio.

L'uso di VISTABEX non è raccomandato negli individui di età inferiore a 18 anni. Ci sono limitati dati clinici di fase 3 sull'uso di VISTABEX in pazienti di età superiore ai 65 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Teoricamente, l'effetto della tossina botulinica può essere potenziato da antibiotici aminoglicosidici, spectinomycin, o da altri medicinali che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare (es. agenti bloccanti neuromuscolari).

È sconosciuto l'effetto della somministrazione contemporanea o a distanza di alcuni mesi di diversi sierotipi di neurotossine botuliniche. Una eccessiva debolezza neuromuscolare può essere esacerbata dalla somministrazione di una altra tossina botulinica prima della risoluzione degli effetti della tossina botulinica somministrata in precedenza.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso della tossina botulinica di tipo A nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. VISTABEX non è raccomandato durante la gravidanza e in donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccettivi.

Allattamento

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

Fertilità

Non ci sono dati adeguati sugli effetti della tossina botulinica di tipo A sulla fertilità di donne potenzialmente fertili. Studi condotti su ratti maschi e femmine hanno mostrato riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Tuttavia, VISTABEX può causare astenia, debolezza muscolare, vertigini e disturbi visivi, che possono influenzare la guida e l'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a) Generale

In studi clinici controllati condotti sulle rughe glabellari osservate al massimo corrugamento, gli eventi avversi considerati dai ricercatori correlati all'uso di VISTABEX sono stati riportati nel 23,5% dei pazienti (placebo: 19,2%). Nel ciclo 1 di trattamento degli studi clinici registrativi controllati, condotti sulle zampe di gallina osservate al massimo sorriso, tali eventi sono stati riportati nel 7,6% (24 Unità per le zampe di gallina da sole) e nel 6,2% (44 Unità: 24 Unità per le zampe di gallina somministrate simultaneamente con 20 Unità per le rughe glabellari) dei pazienti rispetto al 4,5% per il placebo.

Nel ciclo 1 di trattamento degli studi clinici per le rughe frontali osservate alla massima elevazione delle sopracciglia, gli eventi avversi considerati dai ricercatori correlati all'uso di VISTABEX sono stati riportati nel 20,6% dei pazienti trattati con 40 Unità (20 Unità sul muscolo frontale con 20 Unità nel complesso glabellare) e nel 14,3% dei pazienti trattati con 64 Unità (20 Unità sul muscolo frontale con 20 Unità nel complesso glabellare e 24 Unità nelle aree delle rughe cantali laterali), rispetto all'8,9% dei pazienti che hanno ricevuto placebo.

Le reazioni avverse possono essere correlate al trattamento, alla tecnica di iniezione o ad entrambi. In generale, le reazioni avverse hanno luogo nei giorni immediatamente successivi all'iniezione e sono transitorie. La maggior parte degli eventi avversi riportati erano di gravità lieve o moderata.

L'azione farmacologica attesa della tossina botulinica è una debolezza muscolare locale. Tuttavia, è stata riportata debolezza muscolare dei muscoli adiacenti e/o lontani dal sito di iniezione.

La blefaroptosi, che può essere correlata alla tecnica di iniezione, è consistente con l'azione farmacologica di VISTABEX. Come per qualunque procedura di iniezione, è possibile rilevare dolore/bruciore/sensazione di puntura, edema e/o lividi in associazione con l'iniezione. Sono state anche riportate febbre e sindrome influenzale a seguito di iniezioni di tossina botulinica.

b) Reazioni avverse - frequenza

Le reazioni avverse sono classificate secondo la Classificazione per Sistemi e Organi e la frequenza è definita come segue: Molto Comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non Comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Molto Rara ($< 1/10.000$).

Rughe glabellari

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riportate negli studi clinici in doppio cieco controllati con placebo a seguito dell'iniezione di 20 Unità di VISTABEX per le sole rughe glabellari:

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Infezione	Non Comune
Disturbi psichiatrici	Ansia	Non Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, parestesia	Comune
	Capogiri	Non Comune
Patologie dell'occhio	Ptosi palpebrale	Comune
	Blefarite, dolore oculare, disturbo della vista (incluso visione offuscata)	Non Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Secchezza orale	Non Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema, tensione della pelle	Comune
	Edema (facciale, palpebrale, periorbitale), reazione di fotosensibilità, prurito, secchezza della pelle	Non Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Debolezza muscolare localizzata	Comune
	Contrazione muscolare	Non Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore facciale, edema al sito d'iniezione, ecchimosi, dolore al sito d'iniezione, irritazione al sito d'iniezione	Comune
	Sindrome influenzale, astenia, febbre	Non Comune

Zampe di gallina con o senza rughe glabellari

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riportate negli studi clinici in doppio cieco controllati con placebo a seguito dell'iniezione di VISTABEX per le zampe di gallina con o senza rughe glabellari:

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Patologie dell'occhio	Edema palpebrale	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ematoma al sito di iniezione*	Comune
	Emorragia al sito di iniezione*	Non comune
	Dolore al sito di iniezione*	Non comune
	Parestesia al sito di iniezione	Non comune

*reazioni avverse correlate alla procedura

Rughe frontali e rughe glabellari con o senza zampe di gallina

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riportate negli studi clinici in doppio cieco controllati con placebo a seguito dell'iniezione di VISTABEX per il trattamento simultaneo delle rughe frontali e delle rughe glabellari con o senza zampe di gallina:

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune

Patologie dell'occhio	Ptosi palpebrale ¹	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Tensione della pelle	Comune
	Ptosi del sopracciglio ²	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Lividi al sito di iniezione*	Comune
	Ematoma al sito di iniezione*	Comune
	Dolore al sito di iniezione*	Non comune

¹Il tempo mediano all'esordio della ptosi palpebrale era di 9 giorni dopo il trattamento

²Il tempo mediano all'esordio della ptosi del sopracciglio era di 5 giorni dopo il trattamento

*reazioni avverse correlate alla procedura

Non è stata osservata nessuna modifica nel profilo di sicurezza complessivo a seguito di dosi ripetute.

c) Dati Post-Commercializzazione (frequenza non nota)

Da quando il farmaco è stato commercializzato per il trattamento delle rughe glabellari, delle zampe di gallina e di altre indicazioni cliniche, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati o eventi avversi rilevanti da un punto di vista medico:

Classificazione per Sistemi e Organi	Termine Preferito
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi, angioedema, malattia da siero, orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia
Patologie del sistema nervoso	Plessopatia brachiale, disfonia, disartria, paresi facciali, ipoestesia, debolezza muscolare, miastenia grave, neuropatia periferica, parestesia, radiculopatia, sincope, paralisi facciale
Patologie dell'occhio	Glaucoma ad angolo chiuso (per il trattamento del blefarospasmo), ptosi palpebrale, lagofalmo, strabismo, visione offuscata, disturbi della vista, occhio secco, <u>edema palpebrale (associato con iniezioni perieoculari)</u>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Ipoacusia, tinnito e vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Polmonite da aspirazione, dispnea, broncospasmo, depressione respiratoria, insufficienza respiratoria
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea, secchezza delle fauci, disfagia, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, ptosi del sopracciglio, dermatite psoriasiforme, eritema multiforme, iperidrosi, madarosi, prurito, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Atrofia muscolare, mialgia, contrazioni muscolari localizzate/contrazioni muscolari involontarie
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Atrofia da denervazione, malessere, ipertensione

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Riferito al VISTABEX, il concetto di sovradosaggio è relativo e dipende dalla dose, dal sito di iniezione e dalle proprietà dei tessuti sottostanti. Non sono stati riferiti casi di tossicità sistemica derivanti dall'iniezione accidentale di tossina botulinica di tipo A. Dosi eccessive possono produrre una generalizzata e profonda paralisi neuromuscolare locale o a distanza. Non sono stati segnalati casi di ingestione di tossina botulinica di tipo A.

I segni di sovradosaggio non sono evidenti immediatamente dopo l'iniezione. In caso di iniezione accidentale o ingestione, il paziente deve essere tenuto sotto controllo medico per alcuni giorni allo scopo di rilevare eventuali segni e sintomi di debolezza generale o paralisi muscolare. Deve essere considerato il ricovero in ospedale per quei pazienti che presentano sintomi di intossicazione da tossina botulinica di tipo A (debolezza generale, ptosi, diplopia, disturbi della deglutizione e della parola, o paresi dei muscoli respiratori).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

Dati clinici

Rughe glabellari

Sono stati inclusi negli studi clinici 537 pazienti con presenza di rughe della glabella di grado da moderato a grave osservate al massimo corrugamento.

Le iniezioni di VISTABEX hanno ridotto in maniera significativa la gravità delle rughe della glabella osservate al massimo corrugamento fino a 4 mesi, come rilevato dalla valutazione della gravità delle rughe glabellari al massimo corrugamento da parte del clinico e dalla valutazione globale del paziente in termini di modifica dell'aspetto delle proprie rughe glabellari osservate al massimo corrugamento. Nessuno degli endpoints clinici includeva una valutazione oggettiva sull'impatto psicologico. Dopo trenta giorni dall'iniezione, l'80% (325/405) dei pazienti trattati con VISTABEX erano considerati dallo sperimentatore come responsivi 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 sentiva di aver avuto un moderato o netto miglioramento, in confronto al 7% (9/132) dei pazienti trattati con placebo.

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

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

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

Zampe di gallina

Sono stati arruolati 1362 pazienti con zampe di gallina da moderate a gravi osservate al massimo sorriso da sole (n=445, Studio 191622-098) o con la concomitante presenza di rughe glabellari da moderate a gravi osservate al massimo corrugamento (n=917, Studio 191622-099).

Le iniezioni di VISTABEX hanno significativamente ridotto la gravità delle zampe di gallina osservate al massimo sorriso rispetto al placebo a tutti i tempi di valutazione ($p < 0,001$) per un massimo di 5 mesi. Tale risultato è stato misurato sulla base della percentuale di pazienti che hanno raggiunto un valore di gravità delle zampe di gallina pari a nessuno o lieve al massimo sorriso in entrambi gli studi registrativi: fino al giorno 150 (fine dello studio) nello studio 191622-098 e fino al giorno 120 (fine del primo ciclo di trattamento) nello studio 191622-099. Per entrambe le valutazioni dello sperimentatore e dei soggetti, la percentuale di soggetti che ha raggiunto un valore di gravità delle zampe di gallina osservate al massimo sorriso pari a nessuna o lieve è stata maggiore nei pazienti che al basale avevano zampe di gallina moderate osservate al massimo sorriso, rispetto ai pazienti che al basale avevano zampe di gallina gravi osservate al massimo sorriso. La Tabella 1 riassume i risultati al giorno 30, il tempo di valutazione dell'endpoint primario di efficacia.

Nello Studio 191622-104 (estensione dello Studio 191622-099), 101 pazienti precedentemente randomizzati a placebo sono stati arruolati per ricevere il loro primo trattamento alla dose di 44 Unità. I pazienti trattati con VISTABEX hanno ottenuto un beneficio statisticamente significativo per quanto concerne l'endpoint primario di efficacia rispetto al placebo al giorno 30 dal primo trattamento attivo. Il tasso di risposta è stato simile a quello osservato nel gruppo trattato con 44 Unità al giorno 30 dal primo trattamento nello Studio 191622-099. Un totale di 123 pazienti ha ricevuto 4 cicli di 44 Unità di VISTABEX per il trattamento combinato di zampe di gallina e rughe glabellari.

Tabella 1. Giorno 30: Valutazione dello sperimentatore e del paziente delle zampe di gallina osservate al massimo sorriso - Tassi di risposta (% di pazienti che hanno raggiunto un valore di gravità delle zampe di gallina pari a nessuna o lieve)

Studio clinico	Dose	VISTABEX	Placebo	VISTABEX	Placebo
		Valutazione dello sperimentatore		Valutazione del paziente	
191622-098	24 Unità (zampe di gallina)	66,7%* (148/222)	6,7% (15/223)	58,1%* (129/222)	5,4% (12/223)
191622-099	24 Unità (zampe di gallina)	54,9%* (168/306)	3,3% (10/306)	45,8%* (140/306)	3,3% (10/306)
	44 Unità (24 Unità zampe di gallina; 20 Unità rughe glabellari)	59,0%* (180/305)	3,3% (10/306)	48,5%* (148/305)	3,3% (10/306)

*p < 0,001 (VISTABEX vs placebo)

Nella valutazione da parte dei soggetti dell'aspetto delle zampe di gallina al massimo sorriso sono stati osservati miglioramenti rispetto al basale con VISTABEX (24 Unità e 44 Unità) rispetto al placebo, al giorno 30 e in tutti i successivi tempi di valutazione successivi ad ogni ciclo di trattamento in entrambi gli studi registrativi (p < 0,001).

Il trattamento con VISTABEX 24 Unità ha inoltre significativamente ridotto la gravità delle zampe di gallina a riposo. Dei 528 pazienti trattati, il 63% (330/528) presentava al basale una gravità delle zampe di gallina da moderata a grave a riposo. Di questi, il 58% (192/330) dei pazienti trattati con VISTABEX è stato ritenuto *responder* al trattamento (gravità nessuna o lieve) 30 giorni dopo l'iniezione, rispetto all'11% (39/352) dei pazienti trattati con placebo.

Sono stati osservati anche miglioramenti con VISTABEX (24 Unità e 44 Unità) rispetto al placebo nell'autovalutazione effettuata dai soggetti relativamente all'età e all'aspetto estetico usando il questionario *Facial Line Outcomes* (FLO-11) al tempo di valutazione primario al giorno 30 (p < 0,001) e in tutti i successivi tempi di valutazione in entrambi gli studi pivotal.

Negli studi pivotal, il 3,9% (53/1362) dei pazienti erano di età superiore a 65 anni di età. I pazienti in questo gruppo di età hanno avuto una risposta al trattamento a VISTABEX (24 Unità e 44 Unità), secondo la valutazione dello sperimentatore, del 36% (al giorno 30). Quando analizzate per gruppi di età ≤50 anni e >50 anni, entrambe le popolazioni hanno dimostrato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al placebo. La risposta al trattamento per VISTABEX 24 Unità, secondo la valutazione dello sperimentatore, è stata più bassa nel gruppo di soggetti con età >50 anni rispetto a quelli di età ≤50 anni (42,0% e 71,2%, rispettivamente).

La risposta complessiva al trattamento con VISTABEX per le zampe di gallina osservate al massimo sorriso è inferiore (60%) a quella osservata con il trattamento delle rughe glabellari osservate al massimo corrugamento (80%).

916 pazienti trattati con VISTABEX (517 pazienti nel gruppo di trattamento con 24 Unità e 399 pazienti in quello con 44 Unità) sono stati sottoposti al prelievo di campioni analizzati per la formazione di anticorpi. Nessun paziente ha sviluppato anticorpi neutralizzanti.

Rughe frontali

Sono stati arruolati e inclusi nella popolazione primaria per l'analisi di tutti gli endpoints di efficacia primari e secondari 822 pazienti con rughe frontali e rughe glabellari da moderate a gravi osservate alla massima contrazione, da sole (N=254, studio 191622-142) o anche associate a zampe di gallina da moderate a gravi osservate al massimo sorriso (N=568, studio 191622-143). Negli studi clinici, le rughe frontali sono state trattate contemporaneamente alle rughe glabellari.

Secondo entrambe le valutazioni, dello sperimentatore e del paziente, la percentuale di pazienti che ha raggiunto un valore di gravità pari a nulla o lieve delle rughe frontali osservate alla massima elevazione del sopracciglio a seguito delle iniezioni di VISTABEX è stata maggiore rispetto a quella dei pazienti trattati con placebo al giorno 30, tempo di valutazione dell'endpoint primario di efficacia (Tabella 2). Vengono anche fornite le percentuali di pazienti che hanno raggiunto un miglioramento di almeno 1 grado della gravità delle rughe frontali rispetto al basale in posizione di riposo e che hanno raggiunto un valore di gravità pari a nullo o lieve delle rughe nella parte superiore del volto alla massima contrazione.

Tabella 2: Giorno 30: Valutazione dello sperimentatore e del paziente delle rughe frontali e delle rughe della parte superiore del volto osservate alla massima contrazione e a riposo

Studio clinico	Endpoint	VISTABEX	Placebo	VISTABEX	Placebo
		Valutazione dello sperimentatore		Valutazione del paziente	
Studio 191622-142 40 U (20 U rughe frontali + 20 U rughe glabellari)	Rughe frontali alla massima contrazione ^a	94,8% (184/194) p < 0,0005	1,7% (1/60)	87,6% (170/194) p < 0,0005	0,0% (0/60)
	Rughe frontali in posizione di riposo ^b	86,2% (162/188) p < 0,0001	22,4% (13/58)	89,7% (174/194) p < 0,0001	10,2% (6/59)
Studio 191622-143 40 U (20 U rughe frontali + 20 U rughe glabellari)	Rughe frontali alla massima contrazione ^a	90,5% (201/222) p < 0,0005	2,7% (3/111)	81,5% (181/222) p < 0,0005	3,6% (4/111)
	Rughe frontali in posizione di riposo ^b	84,1% (185/220) p < 0,0001	15,9% (17/107)	83,6% (184/220) p < 0,0001	17,4% (19/109)
Studio 191622-143 64 U (20 U rughe frontali + 20 U rughe glabellari + 24 U zampe di gallina)	Rughe frontali alla massima contrazione ^a	93,6% (220/235) p < 0,0005	2,7% (3/111)	88,9% (209/235) p < 0,0005	3,6% (4/111)
	Rughe della parte superiore del viso alla massima contrazione ^c	56,6% (133/235) p < 0,0001	0,9% (1/111)	n/a	

^a Percentuale di pazienti che hanno ottenuto un valore di gravità delle rughe frontali osservate alla massima elevazione delle sopracciglia pari a nulla o lieve

^b Percentuale di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento di almeno 1 grado rispetto al basale della gravità delle rughe frontali in posizione di riposo

^c Percentuale di pazienti responder, definiti come ottenimento per un dato paziente di un valore di gravità pari a nulla o lieve di rughe frontali, rughe glabellari e zampe di gallina alla massima contrazione per ciascuna regione facciale

Le iniezioni di VISTABEX hanno significativamente ridotto la gravità delle rughe frontali osservate alla massima elevazione delle sopracciglia rispetto al placebo fino a 6 mesi ($p < 0,05$). Tale risultato è stato misurato sulla base della percentuale di pazienti che hanno ottenuto un valore di gravità delle rughe frontali pari a nullo o lieve alla massima elevazione delle sopracciglia in entrambi gli studi pivotal; fino al giorno 150 nello Studio 191622-142 (21,6% con il trattamento con VISTABEX rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo) e fino al giorno 180 nello Studio 191622-143 (6,8% con il trattamento con VISTABEX rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo).

Quando tutte le 3 zone sono state trattate contemporaneamente nello Studio 191622-143 (gruppo VISTABEX 64 U), le iniezioni di VISTABEX hanno ridotto significativamente la gravità delle rughe glabellari fino a 6 mesi (5,5% con il trattamento con VISTABEX rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo), delle rughe cantali laterali fino a 6 mesi (3,4% con il trattamento con VISTABEX rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo) e delle rughe frontali fino a 6 mesi (9,4% con il trattamento con VISTABEX rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo).

Un totale di 116 e 150 pazienti ha ricevuto, nel corso di 1 anno, 3 cicli di VISTABEX, 40 Unità (20 Unità per le rughe frontali e 20 Unità per le rughe glabellari) e 64 Unità (20 Unità per le rughe frontali, 20 Unità per le rughe glabellari e 24 Unità per le zampe di gallina) rispettivamente. Il tasso di risposta per il miglioramento delle rughe frontali è risultato simile in tutti i cicli di trattamento.

Utilizzando il questionario FLO-11, sono stati osservati miglioramenti nella percezione riportata dal paziente del fastidio causato dalle rughe frontali, dell'aspetto più anziano rispetto all'età effettiva e dell'aspetto estetico in una percentuale significativamente ($p < 0,001$) maggiore di pazienti trattati con VISTABEX 40 Unità (20 Unità per le rughe frontali e 20 Unità per le rughe glabellari) e 64 Unità (20 Unità per le rughe frontali, 20 Unità per le rughe glabellari e 24 Unità per le zampe di gallina) rispetto al placebo al tempo di valutazione primario del giorno 30 negli Studi 191622-142 e 191622-143.

Utilizzando il questionario Facial Lines Satisfaction (FLSQ), il 78,1% (150/192) dei pazienti nello Studio 191622-142 e il 62,7% (138/220) dei pazienti nello Studio 191622-143 hanno riportato miglioramenti nell'impatto sull'aspetto e sulle emozioni (così come definito attraverso domande relative al sentirsi più vecchi, alla stima negativa di sé, al sembrare stanchi, al sentirsi infelici, al sembrare arrabbiati) con il trattamento con VISTABEX 40 Unità (20 Unità per le rughe frontali e 20 Unità per le rughe glabellari) rispetto al 19,0% (11/58) dei pazienti trattati con placebo nello Studio 191622-142 e al 18,9% (21/111) nello Studio 191622-143 al giorno 30 ($p < 0,0001$ in entrambi gli studi).

Con lo stesso questionario, il 90,2% (174/193) dei pazienti nello Studio 191622-142 e il 79,2% (175/221, 40 Unità) o l'86,4% (203/235, 64 Unità) dei pazienti nello Studio 191622-143 hanno indicato di essere "molto soddisfatto"/"per lo più soddisfatto" con VISTABEX 40 Unità o 64 Unità rispetto ai pazienti trattati con placebo (1,7% [1/58], 3,6% [4/110] nello Studio 191622-142 e nello Studio 191622-143, rispettivamente), al tempo di valutazione primario del giorno 60 usando il questionario FLSQ ($p < 0,0001$ in entrambi gli studi).

Negli studi pivotal, il 3,7% (22/587) dei pazienti era di età superiore a 65 anni. I pazienti in questo gruppo di età hanno ottenuto una risposta al trattamento, secondo la valutazione dello sperimentatore, dell'86,7% (13/15) (al giorno 30) con VISTABEX rispetto al 28,6% (2/7) con placebo. I tassi di risposta in questo sottogruppo di pazienti trattati con VISTABEX sono risultati simili a quelli della popolazione complessiva, ma non è stata raggiunta la significatività statistica e i confronti con il placebo sono difficili a causa dello scarso numero di pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

a) Caratteristiche generali del principio attivo

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

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

b) Caratteristiche nei pazienti

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina umana
Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Tre anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C).

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

Flaconcino da 100 Unità Allergan di tossina botulinica di tipo A – confezione da uno o da due flaconcini.

È POSSIBILE CHE NON TUTTE LE CONFEZIONI SIANO COMMERCIALIZZATE

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Contenuto del flaconcino	Quantità di diluente aggiunto (soluzione salina sterile normale priva di conservanti (soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%))	Dose risultante (Unità per 0,1 ml)
50 Unità	1,25 ml	4,0 Unità
100 Unità	2,5 ml	4,0 Unità

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

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

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

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

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

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

Raccomandazioni in caso di incidente durante la manipolazione della tossina botulinica

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

- La tossina è molto sensibile al calore e ad alcuni agenti chimici.
- Qualsiasi fuoriuscita deve essere asciugata: nel caso della polvere liofilizzata con materiale assorbente intriso in una soluzione di ipoclorito di sodio (acqua di Javelle), o nel caso di prodotto ricostituito con materiale assorbente asciutto.
- Le superfici contaminate devono essere pulite con materiale assorbente intriso in una soluzione di ipoclorito di sodio (acqua di Javelle) e poi asciugate.
- In caso di rottura di un flaconcino, raccogliere con cura i pezzi di vetro, asciugare ed eliminare il prodotto come sopra descritto, evitando di tagliare la pelle.
- Se il prodotto viene a contatto con la pelle, lavare con una soluzione di ipoclorito di sodio e risciacquare con molta acqua.

- Se il prodotto viene a contatto con gli occhi, lavare con molta acqua o con una soluzione per il lavaggio oculare.
- In caso di ferimento (taglio, puntura) dell'operatore, procedere come sopra descritto e prendere misure mediche appropriate a seconda della dose iniettata.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 036103024 – “4 Unità Allergan/0,1 ml polvere per soluzione iniettabile” 1 flaconcino in vetro da 50 Unità

AIC n. 036103036 - "4 Unità Allergan/0,1 ml polvere per soluzione iniettabile" 2 flaconcini in vetro da 50 Unità

AIC n. 036103048 - "4 Unità Allergan/0,1 ml polvere per soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 100 Unità

AIC n. 036103051 - "4 Unità Allergan/0,1 ml polvere per soluzione iniettabile" 2 flaconcini in vetro da 100 Unità

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 aprile 2005

Data dell'ultimo rinnovo: 20 febbraio 2008

10. | **DATA DI REVISIONE DEL TESTO** **01/2020**