

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VISTABEL, 4 unités Allergan/0,1ml, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Toxine botulinique de type A¹4 unités Allergan par 0,1 ml de solution reconstituée.
¹ de *Clostridium botulinum*

Les unités Allergan ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulinique.

Flacon de 50 Unités.

Flacon de 100 Unités.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre blanche.

VISTABEL apparaît comme un fine dépôt blanc qui peut être difficile à voir à la base du flacon.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VISTABEL est indiqué pour l'amélioration temporaire de l'apparence:

- des rides verticales intersourcilières modérées à sévères, observées lors du froncement maximal (rides glabellaires) et/ou ;
- des rides canthales latérales (pattes d'oie) modérées à sévères observées au maximum du sourire et/ou ;
- des rides du front modérées à sévères observées lors de l'élévation maximale des sourcils, lorsque la sévérité des rides du visage entraîne un retentissement psychologique important chez les patients adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Consultez les recommandations spécifiques pour chaque indication décrite ci-dessous.

Les unités de toxine botulique ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre. Les doses recommandées en unités Allergan sont différentes d'autres préparations de toxine botulique.

Patients âgés

Les données cliniques de phase 3 avec VISTABEL sont limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.1).

Aucun ajustement posologique spécifique n'est requise pour l'utilisation chez les personnes âgées.

Patients pédiatriques

Chez les sujets de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité de VISTABEL dans le traitement des rides glabellaires, observées lors du froncement maximal, des pattes d'oie observées au maximum du sourire ou des rides du front observées lors de l'élévation maximale des sourcils n'ont pas été démontrées. L'utilisation de VISTABEL n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Le traitement par VISTABEL doit être administré par des médecins ayant les qualifications adéquates, ayant une bonne expérience du traitement et disposant de matériel approprié.

VISTABEL, après reconstitution, ne doit être utilisé que pour une seule séance d'injection(s) par patient. L'excès du produit non utilisé doit être éliminé comme décrit dans la rubrique 6.6. Des précautions particulières doivent être prises pour la préparation et l'administration du produit ainsi que pour l'inactivation et l'élimination de la solution restante non utilisée (voir rubriques 4.4 et 6.6).

Le volume d'injection recommandé par site musculaire est de 0,1 ml. Voir également la table de dilutions rubrique 6.6.

Pour les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination des flacons, voir rubrique 6.6.

Il y a lieu de veiller à ne pas injecter VISTABEL dans un vaisseau sanguin lorsque le produit est injecté dans les rides verticales inter-sourcilières observées lors du froncement maximal (appelées aussi rides glabellaires), dans les lignes canthales latérales observées au maximum du sourire (appelées aussi pattes d'oie) ou dans des rides du front observées lors de l'élévation maximale des sourcils (voir rubrique 4.4).

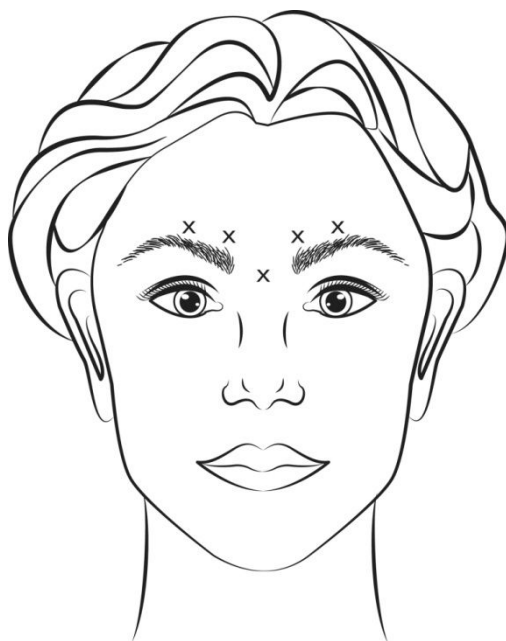
L'intervalle entre deux traitements ne doit pas être inférieur à trois mois.

Instructions d'administration pour les rides glabellaires observées lors du froncement maximal :

VISTABEL, après reconstitution (50 Unités/1,25 ml ou 100 Unités/2,5 ml), est injecté à l'aide d'une aiguille stérile de 30 gauges. On injecte 0,1 ml (4 Unités) dans chacun des 5 sites d'injection (voir Illustration 1) : 2 injections dans chaque muscle corrugator et 1 injection dans le muscle procerus, soit une dose totale de 20 Unités.

Avant injection, le pouce ou l'index doit être placé fermement sous le rebord orbitaire afin d'éviter l'extravasation sous le rebord orbitaire. L'aiguille devra être orientée vers le haut et vers la ligne médiane lors de l'injection. Afin de réduire les risques de ptose de la paupière, la dose maximum de 4 Unités par site d'injection ainsi que le nombre de sites d'injection ne doivent pas être dépassés. En plus, les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure doivent être évitées, en particulier chez les patients dotés d'importants complexes abaisseurs des sourcils (depressor supercili). Les injections dans le muscle corrugator doivent être faites dans la partie centrale de ce muscle, au moins à 1 centimètre au-dessus de l'arcade sourcilière.

Illustration 1 :



Une amélioration de la sévérité des rides glabellaires observées lors du froncement maximal s'observe, en général, en une semaine après le traitement. L'effet du traitement a été démontré jusqu'à 4 mois après injection.

Méthode et voie d'administration pour les pattes d'oie observées au maximum du sourire :

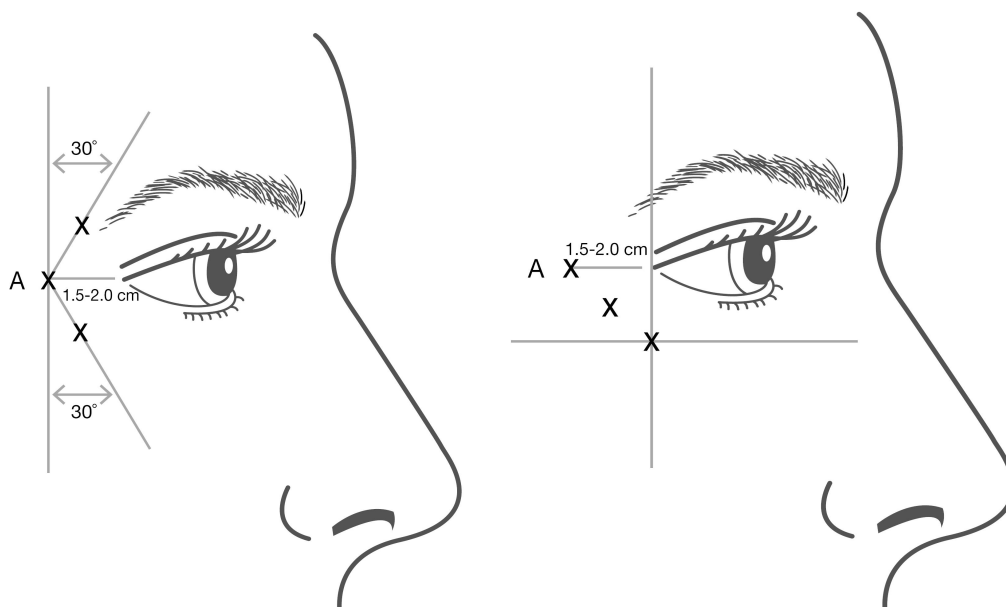
Le VISTABEL reconstitué (50 Unités/1,25 ml ou 100 Unités/2,5 ml) est injecté à l'aide d'une aiguille de 30 gauges. 0,1 ml (4 Unités) est injecté dans le muscle orbiculaire dans chacun des 3 sites de chaque côté (pour un total de 6 sites d'injection), représentant une dose totale de 24 Unités dans un volume total de 0,6 ml (12 Unités par côté).

Afin de réduire les risques de ptose de la paupière, la dose maximum de 4 Unités par site d'injection ainsi que le nombre de sites d'injection ne doivent pas être dépassés. De plus, les injections devront être faites de façon temporale par rapport à l'orbite, en s'assurant de respecter une distance de sécurité par rapport au muscle contrôlant l'élévation de la paupière.

Les injections doivent se faire en orientant la pointe biseautée de l'aiguille vers le haut et en l'éloignant de l'œil. La première injection (A) doit se faire à environ 1,5 à 2,0 cm à l'extrémité du canthus latéral et juste à l'extrémité du rebord orbitaire. Si les rides de la région des pattes d'oie sont au-dessus et sous le canthus latéral, injectez comme le montre l'illustration 2. Autrement, si les rides de la région des pattes d'oie sont principalement sous le canthus latéral, injectez comme le montre l'illustration 3.

Illustration 2 :

Illustration 3 :



Pour le traitement simultané des rides glabellaires observées lors du froncement maximal, la dose est de 24 Unités pour les pattes d’oie observées au maximum du sourire et de 20 Unités pour les rides glabellaires (voir Méthode et voie d’administration pour les rides glabellaires et l’illustration 1), pour une dose totale de 44 Unités dans un volume total de 1,1 ml.

L’investigateur a estimé que la sévérité des pattes d’oie observées au maximum du sourire s’est améliorée en une semaine de traitement. Les effets ont été démontrés pendant une période médiane de 4 mois après l’injection.

Instructions d’administration pour les rides du front observées lors de l’élévation maximale des sourcils

VISTABEL, après reconstitution (50 Unités/1,25 ml ou 100 Unités/2,5 ml) est injecté à l’aide d’une aiguille stérile de 30 gauges. On injecte 0,1 ml (4 Unités) dans chacun des 5 sites d’injection dans le muscle frontal, soit une dose totale de 20 Unités dans un volume total de 0,5 ml (voir figure 4).

La dose totale pour le traitement simultané des rides du front (20 Unités) et des rides glabellaires (20 Unités) est de 40 Unités/1,0 ml.

Pour déterminer l’emplacement des sites d’injection appropriés dans le muscle frontal, le rapport entre la taille du front du patient et la répartition de l’activité du muscle frontal doit être évalué.

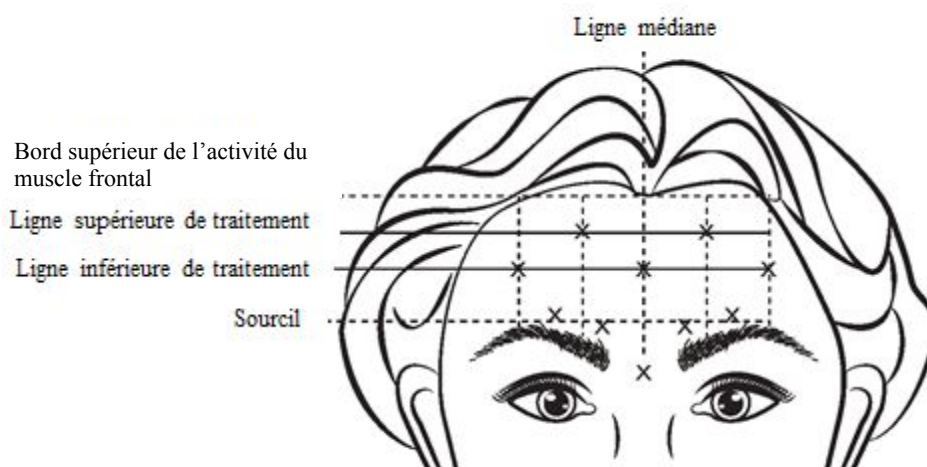
Les lignes horizontales de traitement, listées ci-dessous, doivent être localisées en palpant légèrement le front au repos et lors de l’élévation maximale des sourcils :

- Bord supérieur de l’activité du muscle frontal : environ 1 cm au-dessus du pli supérieur du front
- Ligne inférieure de traitement : à mi-distance entre le bord supérieur de l’activité du muscle frontal et le sourcil, au moins 2 cm au-dessus du sourcil
- Ligne supérieure de traitement : à mi-distance entre le bord supérieur de l’activité du muscle frontal et la ligne inférieure de traitement

Les 5 injections doivent être pratiquées à l’intersection des lignes de traitement horizontales et des repères verticaux suivants :

- Sur la ligne inférieure de traitement, au niveau de la ligne médiane du visage et à 0,5 - 1,5 cm du milieu de la ligne de fusion temporale (crête temporale) repérée par palpation; recommencez pour l’autre côté.
- Sur la ligne supérieure de traitement, à mi-distance entre les sites latéral et médian de la ligne inférieure de traitement ; recommencez pour l’autre côté.

Figure 4 :



L'amélioration de la sévérité des rides du front observées lors de l'élévation maximale des sourcils est survenue en une semaine après le traitement. L'effet a été démontré pendant environ 4 mois après l'injection.

Pour un traitement simultané des rides glabellaires et des rides de la patte d'oie, la dose totale est de 64 Unités, réparties en 20 Unités pour les rides du front, 20 Unités pour les rides glabellaires (voir Instructions d'administration pour les rides glabellaires, et figure 1), et 24 Unités pour les rides de la patte d'oie (voir Instructions d'administration pour les rides de la patte d'oie, et figures 2 et 3).

Informations générales

En cas d'échec au traitement après une première séance, c'est-à-dire en l'absence, un mois après injection, d'amélioration significative par rapport au bilan initial, il y a lieu :

- d'analyser les causes de l'échec, qui peuvent être diverses : erreur dans les muscles injectés, technique d'injection, formation d'anticorps neutralisant la toxine, dose insuffisante ;
- de réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulinique de type A.

En l'absence d'effets indésirables suite à la première séance de traitement, commencez une deuxième séance de traitement en espaçant les deux séances de traitement d'au moins trois mois.

Pour les rides glabellaires observées lors du froncement maximal, en cas de dose insuffisante, commencez une deuxième séance de traitement en ajustant la dose totale jusqu'à 40 ou 50 Unités, en tenant compte de l'analyse de l'échec précédent.

L'efficacité et la sécurité d'injections répétées de VISTABEL au-delà de 12 mois n'ont pas été évaluées.

4.3 Contre-indications

VISTABEL est contre-indiqué :

- Chez les individus présentant une hypersensibilité connue à la toxine botulinique de type A ou à l'un des excipients du produit,
- En cas de myasthénie grave ou de syndrome de Eaton-Lambert,
- En cas d'infection aux sites d'injection proposés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des précautions particulières doivent être prises pour la préparation et l'administration du produit ainsi que pour l'inactivation et l'élimination de la solution restante non utilisée (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, ce qui signifie qu'il est pour ainsi dire « sans sodium ».

Il est nécessaire d'étudier avec pertinence l'anatomie du patient, et toutes altérations de celle-ci, dues à de précédentes interventions chirurgicales avant d'administrer VISTABEL et l'injection dans des structures anatomiques fragiles doit être évitée.

La posologie recommandée et la fréquence d'administration de VISTABEL ne doivent pas être dépassées.

Très rarement une réaction anaphylactique peut survenir après injection de toxine botulinique. On disposera donc d'épinéphrine (adrénaline) ou de tout autre moyen utilisable en cas de choc anaphylactique.

Les patients souffrant de troubles neuromusculaires méconnus présentent un risque accru d'effets systémiques cliniquement significatifs, incluant une dysphagie sévère et une atteinte respiratoire suite à l'utilisation de doses typiques de toxine botulinique de type A. Dans certains de ces cas, la dysphagie a duré plusieurs mois et a nécessité le placement d'une sonde d'alimentation gastrique (voir rubrique 4.3).

La prudence s'impose lorsque VISTABEL est utilisé chez les patients atteints de sclérose en plaque latérale amyotrophique ou présentant un trouble neuromusculaire périphérique.

Des effets indésirables, pouvant être liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration, ont été très rarement rapportés après traitement par la toxine botulinique (voir rubrique 4.8). Les patients traités à doses thérapeutiques peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive. Des problèmes de déglutition et respiratoires sont sérieux et parfois mortels. L'injection de VISTABEL n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents de dysphagie ou d'aspiration.

Les patients et leurs soignants doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'il survenait des troubles de la déglutition, de l'élocution ou de la respiration.

L'administration de doses trop rapprochées ou trop élevées, peut augmenter le risque de formation d'anticorps. La formation d'anticorps peut mener à un échec du traitement par la toxine botulinique de type A même dans d'autres indications.

Comme avec toute injection, l'injection peut entraîner une douleur locale, une inflammation, des paresthésies, une hypoesthésie, une sensibilité, un gonflement/un œdème, un érythème, une infection localisée, un saignement et/ou un hématome. La peur des aiguilles et/ou l'anxiété peuvent entraîner des réponses vagales, comme hypotension symptomatique transitoire et syncope.

La prudence s'impose également lorsque VISTABEL est utilisé en présence d'une inflammation au(x) site(s) d'injection proposé(s) ou lorsque le muscle cible présente une faiblesse excessive ou une atrophie.

Il faut bien s'assurer que VISTABEL n'est pas injectée dans un vaisseau sanguin lors de l'injection dans les rides glabellaires observées lors du froncement maximal, lors de l'injection dans les rides de la patte d'oie observées au maximum du sourire ou lors de l'injection dans les rides du front observées lors de l'élévation maximale des sourcils, voir rubrique 4.2.

Il existe un risque de ptosis de la paupière suite au traitement ; consultez les instructions relatives à l'administration et à la manière de réduire les risques au rubrique 4.2.

L'utilisation de VISTABEL n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans. On dispose de peu de données cliniques de phase 3 sur l'utilisation de VISTABEL chez les patients de plus de 65 ans.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En théorie, l'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé par les aminoglycosides, la spectinomycine, ou d'autres médicaments pouvant interférer avec la transmission neuromusculaire (par exemple, agents bloquants neuromusculaires).

L'effet de l'administration de différents sérotypes de neurotoxine botulique en même temps ou en plusieurs mois est inconnu. Une faiblesse neuromusculaire excessive peut être exacerbée par l'administration d'une autre toxine botulique avant la résolution des effets d'une toxine botulique administrée auparavant.

Aucun test spécifique n'a été effectué pour vérifier la possibilité d'interactions cliniques avec d'autres médicaments. Aucune autre interaction cliniquement significative n'a été décrite dans cette indication.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données appropriées sur l'utilisation de la toxine botulinique de type A chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. VISTABEL n'est pas recommandé durant la grossesse ni chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception.

Allaitement

Il n'y a pas de données permettant de savoir si VISTABEL est excrété dans le lait maternel. L'utilisation de VISTABEL est déconseillée durant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données appropriées sur les effets de la toxine botulinique de type A sur la fertilité de la femme en âge de procréer. Les études chez les rats mâles et femelles ont mis en évidence une réduction de la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, VISTABEL peut entraîner une asthénie, une faiblesse musculaire, des étourdissements et des troubles visuels, qui peuvent influencer la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

a) Général

D'après les essais cliniques contrôlés pour les rides glabellaires observées lors du froncement maximal, des effets indésirables considérés comme étant liés à VISTABEL par l'investigateur ont été rapportés chez 23,5 % (placebo : 19,2%) des patients. Lors du cycle 1 du traitement dans les essais cliniques clés pour les pattes d'oie observées au maximum du sourire, 7,6 % des patients (24 Unités uniquement pour les pattes d'oie) et 6,2 % des patients (administration de 44 Unités : 24 Unités pour les pattes d'oie en même

temps que 20 Unités pour les rides glabellaires) ont présenté de tels effets indésirables par rapport à 4,5 % des patients traités avec placebo.

Lors du premier cycle de traitement des essais cliniques conduits sur les rides du front observées lors de l'élévation maximale des sourcils, des effets indésirables considérés comme étant reliés à VISTABEL par l'investigateur ont été rapportés chez 20,6 % des patients traités par 40 Unités (20 Unités dans le muscle frontal et 20 Unités dans le complexe glabellaire), et 14,3 % des patients traités par 64 Unités (20 Unités dans le muscle frontal, 20 Unités dans le complexe glabellaire et 24 Unités dans la zone des rides canthales latérales), par comparaison avec 8,9 % des patients du groupe placebo.

Les effets secondaires peuvent être associés au traitement, à la technique d'injection ou aux deux. En général, les effets indésirables s'observent dans les premiers jours qui suivent l'injection et sont transitoires. La plupart des effets secondaires rapportés étaient de gravité légère à modérée.

L'action pharmacologique attendue de la toxine botulinique est une faiblesse musculaire locale. Cependant, la faiblesse des muscles adjacents et / ou des muscles à distance du site d'injection a été rapportée.

L'apparition d'un ptosis qui peut être due à la technique d'injection correspondrait à l'action pharmacologique de VISTABEL. Comme pour toute injection, on peut observer une douleur/brûlure/piqûre, un œdème et/ou un hématome lié à l'injection. On a également signalé de la fièvre et un syndrome grippal après des injections de toxine botulique.

b) Effets indésirables - fréquence

Les effets indésirables classés par classe-organe et fréquence sont définies ainsi : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$).

Rides glabellaires :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des études cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo, après injection de VISTABEL 20 Unités dans le traitement des rides glabellaires uniquement :

Système Organe Classe	Terme préféré	Fréquence
Infections et infestations	Infections	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées, paresthésies	Fréquent
	Vertiges	Peu fréquent
Affections oculaires	Ptosis de la paupière	Fréquent
	Blépharite, douleur oculaire, trouble visuel (y compris vision trouble)	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
	Sécheresse buccale	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème, sensation de tension cutanée	Fréquent
	(Edème (visage, paupière, périorbital), réaction de photosensibilité, prurit, sécheresse cutanée)	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire localisée	Fréquent
	Contractions musculaires	Peu fréquent
	Effet Méphisto (élévation latérale des sourcils)	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur faciale, œdème au site d'injection, ecchymose, douleur au site d'injection, irritation au site d'injection	Fréquent

	Syndrome grippal, asthénie, fièvre	Peu fréquent
--	------------------------------------	--------------

Pattes d'oie avec ou sans rides glabellaires :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des études cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo, après injection de VISTABEL dans le traitement des rides de la patte d'oie, avec ou sans traitement des rides glabellaires :

Système Organe Classe	Terme préféré	Fréquence
Affections oculaires	Cédème de la paupière	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hématome au site d'injection*	Fréquent
	Hémorragie au site d'injection*	Peu fréquent
	Douleur au site d'injection*	Peu fréquent
	Paresthésie au site d'injection	Peu fréquent

*effets indésirables associés à la procédure

Rides du front et rides glabellaires avec ou sans ride de la patte d'oie

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des études cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo, après injection de VISTABEL dans le traitement simultané des rides du front et des rides glabellaires, avec ou sans traitement des rides de la patte d'oie :

Système Organe Classe	Terme préféré	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Affections oculaires	Ptôse de la paupière ¹	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Constriction de la peau	Fréquent
	Ptôse du sourcil ²	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Effet Méphisto (élévation latérale des sourcils)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Contusion au site d'injection*	Fréquent
	Hématome au site d'injection*	Fréquent
	Douleur au site d'injection*	Peu fréquent

1 Le délai médian d'apparition de la ptôse de la paupière était de 9 jours après le traitement.

2 Le délai médian d'apparition de la ptôse du sourcil était de 5 jours après le traitement.

* effets indésirables liés à la procédure

Aucun changement n'a été observé dans le profil d'innocuité général suite à des doses répétées.

c) Données consécutives à la mise sur le marché (fréquence indéterminée)

Les effets indésirables ou effets indésirables cliniquement pertinentes suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché du produit pour le traitement de rides glabellaires et des pattes d'oie, et d'autres indications thérapeutiques :

Système Organe Classe	Terme préféré
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique, angio-œdème, maladie sérique, urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie
Affections du système nerveux	Atteinte du plexus brachial, dysphonie, dysarthrie, parésie faciale, hypoesthésie, faiblesse musculaire, myasthénie grave, neuropathie périphérique, paresthésies, radiculopathie, syncope, paralysie faciale

Affections oculaires	Glaucome à angle fermé (lors du traitement du blépharospasme), ptôse de la paupière, lagophtalmie, strabisme, vision trouble, trouble visuel, yeux secs, œdème palpébral
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Hypoacousie, acouphènes, vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie d'inhalation, dyspnée, bronchospasme, dépression, insuffisance respiratoire
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, diarrhée, sécheresse buccale, dysphagie, nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie, ptôse du sourcil, dermatite psoriasiforme, érythème polymorphe, hyperhidrose, madarose, prurit, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Atrophie musculaire, myalgie, contractions musculaires localisées / contractions musculaires involontaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Dénervation, atrophie, malaise, fièvre

Des effets indésirables, pouvant être liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration, ont été très rarement rapportés après traitement par la toxine botulinique (p. ex. faiblesse musculaire, dysphagie, constipation ou pneumopathie d'inhalation pouvant être fatale) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le](#) système national de déclaration (voir coordonnées ci-dessous) :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage en VISTABEL est un incident relatif et il dépend de la dose, du site d'injection et des propriétés du tissu sous-jacent. Il n'a été enregistré aucun cas de toxicité systémique résultant d'une injection accidentelle de toxine botulinique de type A. A plus forte dose, il se produit une paralysie neuromusculaire localisée ou distante, généralisée et profonde. Des cas d'ingestion de toxine botulinique de type A n'ont pas été rapportés.

Les signes et symptômes de surdosage ne s'observent pas immédiatement après l'injection. En cas d'injection ou d'ingestion accidentelle, le patient doit être surveillé médicalement pendant plusieurs

jours, afin de dépister d'éventuels signes et symptômes progressifs de faiblesse généralisée ou de paralysie des muscles. Si un patient présente des symptômes d'intoxication par la toxine botulinique de type A (faiblesse générale, ptosis, diplopie, dysphagie et dysphonie, ou paralysie des muscles respiratoires), il convient d'envisager son hospitalisation.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres myorelaxants à action périphérique.
Code ATC : M03A X01.

La toxine botulinique de type A (neurotoxine de *Clostridium botulinum*) bloque la libération périphérique d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques présynaptiques en clivant la protéine SNAP-25, protéine nécessaire à l'ancrage et à la libération de l'acétylcholine par les vésicules situées au sein des terminaisons nerveuses, entraînant une dégénérescence du muscle et ainsi une paralysie.

Après injection, il se produit une liaison rapide et extrêmement forte de la toxine à des récepteurs cellulaires de surface spécifiques. Cette étape est suivie d'un passage de la toxine à travers la membrane plasmique par endocytose médiée par des récepteurs. Enfin, la toxine est libérée dans le cytosol. Cette dernière étape s'accompagne d'une inhibition progressive de la libération d'acétylcholine, les signes cliniques sont visibles au bout de 2-3 jours, le pic d'effet étant observé 5 à 6 semaines après l'injection.

Le rétablissement après injection intramusculaire se produit normalement en l'espace de 12 semaines après l'injection, lorsque les terminaisons nerveuses poussent et rétablissent leurs connexions avec les plaques basales.

Données cliniques :

Rides glabellaires

537 patients présentant des rides glabellaires d'intensité modérées à sévères au maximum du froncement ont été inclus dans les études cliniques.

Les injections de VISTABEL ont diminué de façon significative la sévérité des rides de la glabelle observées lors du froncement maximal jusqu'à 4 mois, les critères d'évaluations utilisés étant le jugement par l'investigateur de la sévérité des rides de la glabelle au maximum du froncement et de l'estimation par le patient du changement global dans l'apparence de ses rides glabellaires observées lors du froncement maximal. Aucun des critères d'évaluation clinique n'a inclus une mesure objective de l'impact psychologique. Trente jours après l'injection, 80 % (325/405) des patients traités par VISTABEL ont été considérés par l'investigateur comme répondeurs (absence de rides ou rides d'intensité légère au maximum du froncement) comparés aux 3 % (4/132) des patients traités par le placebo. Lors de cette même visite à 30 jours après l'injection, 89 % (362/405) des patients traités par VISTABEL ont estimé qu'ils présentaient une amélioration modérée ou importante, comparés aux 7 % (9/132) des patients traités par le placebo.

Les injections de VISTABEL ont également réduit de façon significative la sévérité des rides de la glabelle au repos. Sur les 537 patients, 39 % (210/537) avaient des rides de la glabelle modérées à sévères au repos (15% n'avaient aucune ride au repos). Parmi ces patients, 74 % (119/161) d'entre eux traités par VISTABEL ont été considérés comme répondeurs au traitement (absence de rides ou rides d'intensité légère) trente jours après l'injection, comparés aux 20% (10/49) des patients traités par le placebo.

Les données cliniques de phase 3 avec VISTABEL sont limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans. Seulement 6,0 % (32/537) des patients avaient plus de 65 ans et les résultats d'efficacité étaient inférieurs dans cette population.

Pattes d'oie

1362 patients présentant des pattes d'oie modérées à sévères en souriant au maximum, soit seules (N=445, étude 191622-098), soit accompagnées de lignes glabellaires modérées à sévères en fronçant les sourcils au maximum (N = 917, étude 191622-099), ont été inclus dans les études cliniques.

Les injections de VISTABEL ont diminué de façon significative la sévérité des pattes d'oie observées au maximum du sourire par rapport au placebo en tout point ($p < 0.001$) jusqu'à 5 mois. Cette évaluation découle de la proportion de patients dans les deux études pivot, dont la sévérité des pattes d'oie était nulle ou légère en souriant au maximum ; jusqu'au jour 150 (fin de l'étude) pour l'étude 191622-098 et jusqu'au jour 120 (fin du premier cycle de traitement) pour l'étude 191622-099). L'investigateur et le sujet ont tous deux estimé que la proportion des sujets dont la sévérité des pattes d'oie observées au maximum du sourire était nulle ou légère était supérieure chez les patients avec des pattes d'oie modérées observées au maximum du sourire au départ par rapport aux patients avec des pattes d'oie sévères au départ observées au maximum du sourire. Le tableau 1 montre les résultats au jour 30, au moment du critère d'évaluation principal.

Dans l'étude 191622-104 (extension de l'étude 191622-099), 101 patients préalablement randomisés pour recevoir le placebo ont été inclus pour recevoir leur premier traitement à la dose de 44 Unités. Les patients traités avec VISTABEL ont statistiquement présenté une amélioration significative au moment du critère d'évaluation principal par rapport aux patients traités avec placebo, au jour 30 de leur premier traitement actif. Dans l'étude 191622-099, la réponse était identique chez le groupe à 44 Unités au jour 30 de leur premier traitement. Au total, 123 patients ont reçu 4 cycles de 44 Unités de VISTABEL pour traiter à la fois les pattes d'oie et les rides glabellaires.

Tableau 1. Jour 30 : évaluation par l'investigateur et par le patient des pattes d'oie en souriant au maximum – taux de réponse (% de patients dont le taux de sévérité des pattes d'oie était nul ou léger)

Étude clinique	Dose	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Évaluation de l'investigateur		Évaluation du patient	
191622-098	24 Unités (pattes d'oie)	66,7 %* (148/222)	6,7 % (15/223)	58,1 %* (129/222)	5,4 % (12/223)
191622-099	24 Unités (pattes d'oie)	54,9 %* (168/306)	3,3 % (10/306)	45,8 %* (140/306)	3,3 % (10/306)
	44 Unités (24 Unités pattes d'oie; 20 Unités rides glabellaires)	59,0 %* (180/305)	3,3 % (10/306)	48,5 %* (148/305)	3,3 % (10/306)

* $p < 0,001$ (VISTABEL par rapport au placebo)

Dès le départ, des améliorations dans l'évaluation de l'apparence des pattes d'oie observées au maximum du sourire ont été observées par le sujet traité avec le VISTABEL (24 Unités et 44 Unités) par rapport au placebo, au jour 30 et à tout moment suivant chaque cycle de traitement dans les deux études pivot ($p < 0,001$).

Le traitement avec 24 Unités de VISTABEL a également réduit de façon significative la sévérité des pattes d'oie au repos. Sur 528 patients traités, 63 % (330/528) avaient, au départ, des pattes d'oie modérées à sévères au repos. Parmi eux, on estime que 58 % des patients (192/330) traités avec VISTABEL ont répondu au traitement (sévérité nulle ou légère) trente jours après injection, par rapport à 11 % (39/352) traités avec le placebo.

Des améliorations dans l'auto-évaluation de l'âge et de l'attrait par le sujet ont également été observées pour VISTABEL (24 Unités et 44 Unités) par rapport au placebo, en utilisant le questionnaire d'évaluation des rides faciales (*Facial Line Outcomes*, FLO-11) au moment initial du jour 30 ($p < 0,001$) et à tous les moments suivants, et ce dans les deux études pivot.

Dans les études pivot, 3,9 % des patients (53/1362) avaient plus de 65 ans. Selon l'évaluation de l'investigateur, 36 % des patients (jour 30) de cette tranche d'âge ont répondu au traitement au VISTABEL (24 Unités et 44 Unités). Les analyses par tranche d'âge, ≤ 50 ans et >50 ans ont toutes deux montré statistiquement des améliorations significatives par rapport au placebo. L'évaluation de l'investigateur a montré que la réponse au traitement avec 24 Unités de VISTABEL était inférieure chez le groupe de sujets âgés de > 50 ans que chez ceux âgés de ≤ 50 ans (respectivement 42,0 % et 71,2 %).

D'une manière générale, la réponse au traitement au VISTABEL pour les pattes d'oie observées au maximum du sourire est inférieure (60 %) par rapport à la réponse observée au traitement pour les rides glabellaires observées lors du froncement maximal (80 %).

Des échantillons de 916 patients (517 patients à 24 Unités et 399 patients à 44 Unités) traités avec VISTABEL ont été analysés pour la formation d'anticorps. La présence d'anticorps neutralisants n'a été décelée chez aucun patient.

Rides du front

822 patients présentant des rides du front et des rides glabellaires modérées à sévères observées à la contraction maximale, soit seules (N = 254, étude 191622-142) soit associées à des rides de la patte d'oie modérées à sévères observées lors d'un sourire forcé (N = 568, étude 191622-143), ont été inclus dans la population principale d'analyse de tous les critères d'efficacité principaux et secondaires. Rides du front étaient traitées en même temps que les rides glabellaires pour réduire le risque de ptôse des sourcils.

La proportion de patients présentant une sévérité cotée « absence de rides » ou « rides d'intensité légère » pour les rides du front observées lors de l'élévation maximale des sourcils après les injections de VISTABEL, évaluée par les patients et les investigateurs, était supérieure à celle des patients du groupe placebo au jour 30, critère d'efficacité principal (Tableau 2). La proportion de patients obtenant une amélioration d'au moins 1 grade de la sévérité des rides du front au repos par rapport à l'inclusion, et la proportion de patients obtenant une sévérité cotée « absence de rides » ou « rides d'intensité légère » pour les rides supérieures du visage à la contraction maximale sont également présentées.

Tableau 2. Jour 30 : Évaluation par l'investigateur et le patient des rides du front et des rides supérieures du visage à la contraction maximale et au repos

Étude clinique	Critère d'évaluation	VISTABEL	Placebo	VISTABEL	Placebo
		Évaluation de l'investigateur		Évaluation du patient	
Étude 191622-142 40 U (20 U rides du front + 20 U rides glabellaires)	Rides du front à la contraction maximale ^a	94,8 % (184/194)	1,7 % (1/60)	87,6 % (170/194)	0,0 % (0/60)
		p < 0,0005		p < 0,0005	
	Rides du front au repos ^b	86,2 % (162/188)	22,4 % (13/58)	89,7 % (174/194)	10,2 % (6/59)
		p < 0,0001		p < 0,0001	
Étude 191622-143 40 U	Rides du front à la contraction	90,5 % (201/222)	2,7 % (3/111)	81,5 % (181/222)	3,6 % (4/111)

(20 U rides du front + 20 U rides glabellaires)	maximale ^a	p < 0,0005		p < 0,0005	
	Rides du front au repos ^b	84,1 % (185/220)	15,9 % (17/107)	83,6 % (184/220)	17,4 % (19/109)
		p < 0,0001		p < 0,0001	
Étude 191622-143 64 U (20 U rides du front + 20 U rides glabellaires + 24 U rides de la patte d'oie)	Rides du front à la contraction maximale ^a	93,6 % (220/235)	2,7 % (3/111)	88,9 % (209/235)	3,6 % (4/111)
	Rides supérieures du visage à la contraction maximale ^c	56,6 % (133/235)	0,9 % (1/111)	sans objet	
		p < 0,0005		p < 0,0005	
		p < 0,0001			

^a Proportion de patients présentant une sévérité cotée « absence de rides » ou « rides d'intensité légère » pour les rides du front lors de l'élévation maximale des sourcils.

^b Proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 1 grade par rapport à l'inclusion pour la sévérité des rides du front au repos.

^c Proportion de répondeurs définie comme un même patient présentant une sévérité cotée « absence de rides » ou « rides d'intensité légère » pour les rides du front, les rides glabellaires et les rides de la patte d'oie pour chaque région du visage à la contraction maximale

Les injections de VISTABEL ont significativement réduit la sévérité des rides du front observées lors de l'élévation maximale des sourcils par comparaison au placebo pendant une durée allant jusqu'à 6 mois (p < 0,05) : Ceci a été évalué par la proportion de patients présentant une sévérité des rides du front cotée « absence de rides » ou « rides d'intensité légère » lors de l'élévation maximale des sourcils dans les deux études pivots, jusqu'au jour 150 dans l'étude 191622-142 (21,6 % des patients ayant reçu VISTABEL contre 0 % des patients ayant reçu le placebo) et au jour 180 dans l'étude 191622-143 (6,8 % des patients ayant reçu VISTABEL contre 0 % des patients ayant reçu le placebo).

Lorsque les 3 zones étaient traitées simultanément dans l'étude 191622-143 (groupe VISTABEL 64 U), les injections de VISTABEL ont réduit de façon significative la sévérité des rides glabellaires pendant une durée allant jusqu'à 6 mois (5,5 % des patients ayant reçu VISTABEL contre 0 % des patients du groupe placebo), la sévérité des rides canthales latérales pendant une durée allant jusqu'à 6 mois (3,4 % des patients ayant reçu VISTABEL contre 0 % des patients du groupe placebo), et la sévérité des rides du front pendant une durée jusqu'à 6 mois (9,4 % des patients ayant reçu VISTABEL contre 0 % des patients du groupe placebo).

Au total, 116 et 150 patients ont reçu sur un an 3 cycles de VISTABEL 40 Unités (20 Unités pour les rides du front et 20 Unités pour les rides glabellaires) et 64 Unités (20 Unités pour les rides du front, 20 Unités pour les rides glabellaires et 24 Unités pour les rides de la patte d'oie), respectivement. Le taux de réponse pour l'amélioration des rides du front était similaire pour tous les cycles de traitement.

D'après le questionnaire FLO-11, des améliorations de la perception des patients de la gêne occasionnée par les rides du front, du fait de paraître plus vieux que leur âge réel, et de leur attrait ont été observées chez une proportion de patients significativement plus importante (p < 0,001) dans les groupes de patients traités par VISTABEL 40 Unités (20 Unités pour les rides du front et 20 Unités pour les rides glabellaires) et VISTABEL 64 Unités (20 Unités pour les rides du front, 20 Unités pour les rides glabellaires et 24 Unités pour les rides de la patte d'oie) que dans le groupe placebo au temps d'évaluation principal (jour 30) dans les études 191622-142 et 191622-143.

D'après le questionnaire de satisfaction sur les rides du visage (FLSQ), 78,1 % (150/192) des patients de l'étude 191622-142 et 62,7 % (138/220) des patients de l'étude 191622-143 ont rapporté des améliorations du retentissement sur le plan émotionnel et sur l'apparence (défini par des items liés au fait de se sentir plus âgé, à la mauvaise estime de soi, et au fait de paraître fatigué, triste ou en colère)

dans le groupe traité par VISTABEL 40 Unités (20 Unités pour les rides du front et 20 Unités pour les rides glabellaires) contre 19,0 % (11/58) des patients du groupe placebo de l'étude 191622-142 et 18,9 % (21/111) des patients du groupe placebo de l'étude 191622-143, au jour 30 ($p < 0,0001$ dans les deux études).

D'après ce même questionnaire (FLSQ), 90,2 % (174/193) des patients de l'étude 191622-142 et 79,2 % (175/221, 40 Unités) et 86,4 % (203/235, 64 Unités) des patients de l'étude 191622-143 ont indiqué qu'ils étaient « très satisfaits »/« globalement satisfaits » de VISTABEL 40 Unités ou 64 Unités, par rapport aux patients du groupe placebo (1,7 % [1/58] et 3,6 % [4/110] dans les études 191622-142 et 191622-143, respectivement), au temps d'évaluation principal (jour 60) ($p < 0,0001$ dans les deux études).

Dans les études pivots, 3,7 % (22/587) des patients étaient âgés de 65 ans et plus. 86,7 % (13/15) des patients de ce groupe d'âge étaient répondeurs au traitement par VISTABEL, selon l'évaluation de l'investigateur (au jour 30), contre 28,6 % (2/7) pour le placebo. Les taux de répondeurs dans ce sous-groupe traité par VISTABEL étaient similaires à ceux de la population globale, mais la signification statistique n'a pas été atteinte et les comparaisons avec le placebo sont difficiles du fait du faible nombre de patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

a) Caractéristiques générales de la substance active :

Après injection, les études de distribution chez le rat mettent en évidence une diffusion musculaire lente de la neurotoxine botulinique radiomarquée à l'iode 125 dans le muscle gastrocnémien. Elle est suivie d'une métabolisation systémique rapide et d'une excrétion urinaire. La quantité de radioactivité dans le muscle a diminué avec une demi-vie de 10 heures environ. Au point d'injection, les éléments radioactifs étaient liés à de grosses molécules protéiques, tandis que dans le plasma, la radioactivité était liée à de petites molécules. Cela suggère une métabolisation systémique rapide du substrat. Dans les 24 heures suivant l'administration, 60 % de la radioactivité se retrouve dans les urines. La toxine est probablement métabolisée par des protéases et par les composants moléculaires recyclés par les voies métaboliques normales.

En raison de la nature de ce produit, il n'a pas été conduit des études classiques sur l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination (ADME) sur la substance active.

b) Caractéristiques chez les patients :

On estime qu'aux doses thérapeutiques, VISTABEL se caractérise par une faible distribution systémique. Des études cliniques électromyographiques à fibre unique ont mis en évidence une augmentation de l'activité électrophysiologique neuromusculaire dans les muscles distants du point d'injection, sans aucun signe/symptôme clinique associé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Une toxicité embryonnaire a été observée à des doses élevées (retard d'ossification et diminution du poids corporel du fœtus) dans des études sur les fonctions de reproduction conduites chez des souris, des rats et des lapins. Aucun effet tératogène n'a été observé parmi ces espèces. Chez les rats, des effets indésirables sont survenus, exclusivement après administration de doses élevées, sur la fertilité du mâle, ainsi que sur le cycle œstral et la fertilité de la femelle.

Les études de toxicité aiguë, de toxicité en administration répétée, de tolérance locale, de mutagénicité, d'antigénicité et de compatibilité sanguine n'ont pas révélé d'effets indésirables inhabituels, qu'ils soient locaux ou systémiques, aux intervalles posologiques cliniquement pertinents.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Albumine humaine
Chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution, une utilisation immédiate de la solution est recommandée ; cependant, on a démontré la stabilité physico-chimique pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C-8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et d'une bague (aluminium).

Flacon de 50 unités Allergan de toxine botulinique de type A – boîte de 1 ou boîte de 2.

Flacon de 100 unités Allergan de toxine botulinique de type A – boîte de 1 ou boîte de 2.

TOUTES LES PRÉSENTATIONS PEUVENT NE PAS ÊTRE COMMERCIALISÉES.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La reconstitution doit se dérouler conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier en ce qui concerne le respect des règles d'asepsie. VISTABEL doit être reconstitué une solution saline normale stérile sans conservateur (une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %). Comme indiqué dans le tableau de dilution ci-dessous, le volume adéquat de solution saline normale stérile sans conservateur (une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %) doit être prélevé dans une seringue afin d'obtenir une solution reconstituée à une concentration de 4 Unités/0,1 ml :

Taille du flacon	Quantité de solvant ajoutée (une solution saline normale stérile sans conservateur (une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %)) à un flacon	Dose obtenue (Unités par 0,1 ml)
50 Unités	1,25 ml	4,0 Unités
100 Unités	2,5 ml	4,0 Unités

La partie centrale du bouchon en caoutchouc doit être nettoyée à l'alcool.

Afin d'éviter la dénaturation de VISTABEL, la solution est préparée en injectant délicatement le solvant dans le flacon et en agitant le flacon doucement en évitant la formation de bulles. Le flacon ne doit pas être utilisé si la dépression n'entraîne pas l'aspiration du solvant à l'intérieur du flacon. Une fois

reconstituée, la solution doit être contrôlée visuellement avant utilisation. Seulement une solution limpide, incolore ou jaune très pâle qui ne contient pas de particules peut être utilisée.

Il est impératif que VISTABEL ne soit utilisé que pour le traitement d'un seul patient au cours d'une seule séance.

Procédure à suivre pour une élimination en toute sécurité des flacons, seringues et matériels utilisés :

Immédiatement après utilisation, et avant élimination, la solution reconstituée non utilisée de VISTABEL dans le flacon et/ou dans la seringue doit être inactivée, en ajoutant environ 2 ml d'une solution diluée d'hypochlorite de sodium à 0,5% ou 1% et doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Les flacons, seringues et matériels utilisés ne doivent pas être vidés et doivent être placés dans des récipients adaptés et éliminés comme des déchets médicaux sources de danger biologique, conformément à la réglementation en vigueur.

Recommandations en cas d'incident lors de la manipulation de la toxine botulinique.

En cas d'incident lors d'une manipulation du produit qu'il soit à l'état de poudre ou reconstitué, les mesures appropriées décrites ci-dessous doivent être mises en route immédiatement.

- La toxine est très sensible à la chaleur et à certains agents chimiques.
- Toute projection doit être essuyée : soit avec un matériel absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) en cas de produit sec, soit avec un matériel absorbant sec en cas de produit reconstitué.
- Les surfaces contaminées seront nettoyées avec un matériel absorbant imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) et puis séchées.
- En cas de bris de flacon, procéder comme indiqué ci-dessus au ramassage méticuleux des particules de verre et à l'essuyage du produit, en évitant les coupures cutanées.
- En cas de projection, laver avec une solution d'hypochlorite de sodium et puis rincer abondamment à l'eau.
- En cas de projection oculaire, rincer les yeux abondamment avec de l'eau ou avec une solution de rinçage oculaire.
- En cas de blessure du manipulateur (coupure, autopiqûre), procéder comme ci-dessus et prendre les mesures médicales appropriées en fonction de la dose injectée.

Ces instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination doivent être scrupuleusement suivies.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie S.A.
Av. Einstein 14
1300 Wavre
Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacon de 50 Unités :
BE : BE281477
LU : 2008100021
• 0436084 (1x1 flacon 50U)

Flacon de 100 Unités :

BE : BE545333

LU : 2008100021

- 0883184 (1x1 flacon 100U)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20.03.2006

Date renouvellement de l'autorisation : 16.05.2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation : 01/2026