

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Toxina botulínica de tipo A<sup>1</sup> .....4 Unidades Allergan por 0,1ml de solución reconstituida.  
<sup>1</sup>de *Clostridium botulinum*

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

Vial de 50 Unidades.

Vial de 100 Unidades.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo blanco.

Vistabel se presenta como una película blanca muy fina en el fondo del vial que puede ser difícil de ver.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Vistabel está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de:

- Líneas verticales de moderadas a graves entre las cejas producidas en máximo fruncimiento (líneas glabellares) y/o,
- Líneas del canto lateral (patas de gallo) de moderadas a graves producidas en máxima sonrisa y/o
- Líneas de la frente de moderadas a graves producidas en máxima elevación de las cejas,

cuando la intensidad de estas líneas faciales tiene un impacto psicológico importante en pacientes adultos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Consulte las recomendaciones específicas para cada indicación descritas a continuación.

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro. Las dosis recomendadas en Unidades Allergan son diferentes de otras preparaciones a base de toxina botulínica.

##### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos clínicos de fase 3 de los que se dispone para el uso de Vistabel en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.1) son limitados.

No se requiere ningún ajuste específico de dosis para pacientes de edad avanzada.

### *Población pediátrica*

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Vistabel en el tratamiento de líneas glabellares producidas en máximo fruncimiento, patas de gallo producidas en máxima sonrisa o líneas de la frente producidas en máxima elevación de las cejas en personas menores de 18 años. El uso de Vistabel no está recomendado en personas con edad inferior a 18 años (ver sección 4.4).

### Forma de administración

Vistabel sólo debe ser administrado por médicos con la cualificación y experiencia adecuadas, en este tratamiento y en el uso del equipo apropiado.

Una vez reconstituido, Vistabel debe utilizarse para una sola sesión de inyección(es) por paciente. El remanente de producto no utilizado se debe eliminar tal y como se indica en la sección 6.6. Se deben tomar precauciones en la preparación y administración del producto, así como en la eliminación de la solución no utilizada (ver sección 4.4 y 6.6).

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

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

Se debe tener cuidado con el fin de asegurar que Vistabel no se inyecta en un vaso sanguíneo cuando se inyecta en las líneas verticales entre las cejas producidas en máximo fruncimiento (también conocidas como líneas glabellares), en las líneas del canto lateral producidas en máxima sonrisa (también conocidas como patas de gallo) o en las líneas de la frente producidas en máxima elevación de las cejas, ver sección 4.4.

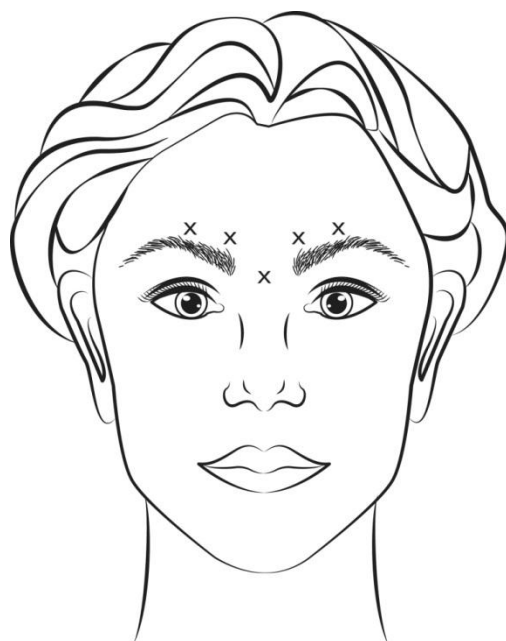
Los intervalos entre tratamientos no deben ser inferiores a tres meses.

### *Instrucciones de administración para las líneas glabellares producidas en máximo fruncimiento:*

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

Antes de inyectar, se coloca el dedo índice o el pulgar firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación por debajo del mismo. Durante la inyección la aguja se debe orientar superiormente y medialmente. Para reducir el riesgo de ptosis palpebral, no se debe exceder la dosis máxima de 4 Unidades en cada punto de inyección ni tampoco se debe exceder el número de puntos de inyección. Además, se debe evitar inyectar cerca del músculo elevador superior del párpado, especialmente en pacientes con complejos ceja-depresor (depresor superciliar) más grandes. Las inyecciones en el músculo corrugador se deben realizar en la parte central de dicho músculo, a una distancia de al menos 1 cm por encima del borde orbital.

Figura 1:



La mejoría de las líneas glabellares producidas en máximo fruncimiento tiene lugar por lo general, durante la semana posterior al tratamiento. Se ha demostrado que el efecto del tratamiento dura hasta 4 meses después de la inyección.

*Instrucciones de administración para las patas de gallo producidas en máxima sonrisa:*

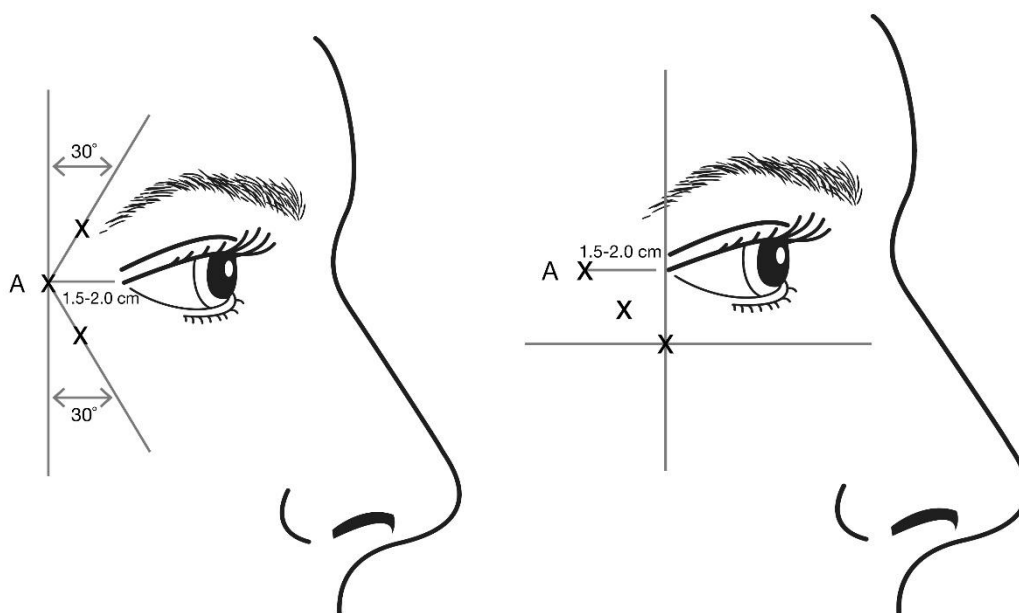
Se inyecta Vistabel reconstituido (50 Unidades / 1,25 ml, o 100 Unidades / 2,5 ml) utilizando una aguja estéril de calibre 30. Se administran 0,1 ml (4 Unidades) en cada uno de los 3 puntos de inyección por lado (un total de 6 puntos de inyección) en la zona lateral del músculo orbicular del ojo para alcanzar una dosis total de 24 Unidades con un volumen total de 0,6 ml (12 Unidades por lado).

Para reducir el riesgo de ptosis palpebral, no se debe superar la dosis máxima de 4 Unidades por punto de inyección ni el número de puntos de inyección, Además, las inyecciones deben realizarse alejándose del borde orbital, manteniendo así una distancia segura del músculo que controla la elevación del párpado.

Las inyecciones deben administrarse orientando el bisel de la aguja hacia arriba y alejándose del ojo. La primera inyección (A) debe hacerse aproximadamente de 1,5 a 2,0 cm orientada hacia al exterior del canto lateral y en la línea del borde orbital. Si las líneas de la región de las patas de gallo quedan por encima y por debajo del canto lateral, inyectar tal y como se muestra en la figura 2. En caso de que las líneas de las patas de gallo estén principalmente por debajo del canto lateral, inyectar tal y como se muestra en la figura 3.

Figura 2:

Figura 3:



En caso de tratamiento simultáneo de las líneas glabellares producidas en máximo fruncimiento, la dosis es de 24 Unidades para las patas de gallo producidas en máxima sonrisa y de 20 Unidades para las líneas glabellares (ver las Instrucciones de administración para las líneas glabellares y la figura 1), para alcanzar una dosis total de 44 Unidades con un volumen total de 1,1 ml.

La mejoría de la gravedad de las patas de gallo producidas en máxima sonrisa, cuando la evaluó el investigador, se produjo en la primera semana después del tratamiento. Se demostró que el efecto se mantuvo durante una mediana de 4 meses después de la inyección.

*Instrucciones de administración para las líneas de la frente producidas en máxima elevación de las cejas:*

Se inyecta Vistabel reconstituido (50 Unidades/1,25 ml, o 100 Unidades / 2,5 ml) utilizando una aguja estéril de calibre 30. En cada uno de los 5 puntos de inyección del músculo frontal se administran 0,1 ml (4 Unidades) para alcanzar una dosis total de 20 Unidades con un volumen total de 0,5 ml (ver figura 4).

La dosis total para el tratamiento de las líneas de la frente (20 Unidades) junto con las líneas glabellares (20 Unidades) es de 40 Unidades/1 ml.

Para identificar la ubicación de los puntos de inyección adecuados en el músculo frontal, se debe valorar la relación global entre el tamaño de la frente del paciente y la distribución de la actividad del músculo frontal.

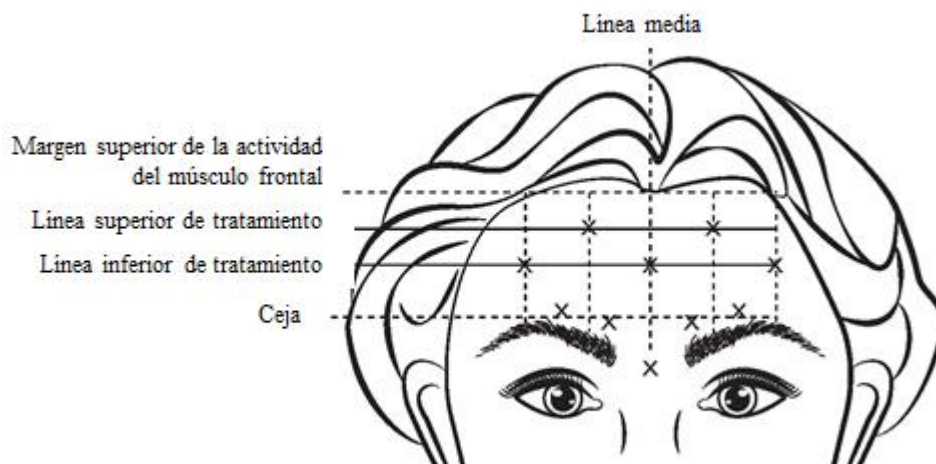
Las siguientes líneas horizontales de tratamiento se deben encontrar palpando ligeramente la frente en reposo y en máxima elevación de las cejas:

- Margen superior de la actividad del músculo frontal: aproximadamente 1 cm por encima del pliegue más alto de la frente
- Línea inferior de tratamiento: punto medio entre el margen superior de la actividad del músculo frontal y la ceja, al menos 2 cm por encima de la ceja
- Línea superior de tratamiento: punto medio entre el margen superior de la actividad del músculo frontal y la línea inferior de tratamiento

Las 5 inyecciones se deben administrar en la intersección de las líneas horizontales de tratamiento con las siguientes referencias verticales:

- En la línea inferior de tratamiento, en la línea media de la cara, y a 0,5 – 1,5 cm medial a la línea de fusión temporal palpada (cresta temporal); repetir en el otro lado.
- En la línea superior de tratamiento, en el punto medio entre los puntos laterales y mediales de la línea inferior de tratamiento; repetir en el otro lado.

Figura 4:



La mejoría de la intensidad de las líneas de la frente producidas en máxima elevación de las cejas tuvo lugar durante la semana posterior al tratamiento. Se ha demostrado que el efecto dura aproximadamente 4 meses después de la inyección.

En caso de tratamiento simultáneo con las líneas glabellares y las patas de gallo, la dosis total es de 64 Unidades, compuestas por 20 Unidades para las líneas de la frente, 20 Unidades para las líneas glabellares (ver Instrucciones de administración para las líneas glabellares y la figura 1) y 24 Unidades para las patas de gallo (ver Instrucciones de administración para las patas de gallo y las figuras 2 y 3).

### **Información general**

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

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

En ausencia de efectos no deseados secundarios a la primera sesión de tratamiento, iniciar una segunda sesión de tratamiento con al menos tres meses de intervalo entre ambas sesiones.

Para las líneas glabélares producidas en máximo fruncimiento, en caso de dosis insuficiente, iniciar una segunda sesión ajustando la dosis total hasta un máximo de 40 ó 50 Unidades, en base al análisis de falta de respuesta al tratamiento previo.

No se ha evaluado la eficacia y la seguridad de inyecciones repetidas con Vistabel durante más de 12 meses.

### **4.3. Contraindicaciones**

Vistabel está contraindicado,

- En personas con una conocida hipersensibilidad a toxina botulínica tipo A o a cualquiera de los excipientes de la formulación incluidos en la sección 6.1.
- En caso de miastenia grave o de Síndrome Eaton Lambert.
- En caso de presencia de infección en los puntos en que se pretende inyectar.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Deberán tomarse precauciones especiales para la preparación y administración del producto al igual que para la eliminación de la solución sobrante (ver las secciones 4.2 y 6.6).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente “libre de sodio”.

Antes de administrar Vistabel es necesario conocer la anatomía relevante y cualquier alteración de la misma debida a intervenciones quirúrgicas previas y se debe evitar la inyección en estructuras anatómicas vulnerables. No se debe sobrepasar las dosis ni la frecuencia de administración de Vistabel recomendadas.

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

Los pacientes con trastornos neuromusculares no diagnosticados tiene un riesgo más alto de efectos sistémicos clínicamente relevantes incluidos disfagia grave y compromiso respiratorio a las dosis habituales de toxina botulínica tipo A. En algunos de estos casos, la disfagia ha durado varios meses y se ha necesitado la inserción de una sonda nasogástrica (ver sección 4.3).

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica o con trastornos neuromusculares periféricos con Vistabel.

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

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

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

Como se espera con cualquier procedimiento de inyección, puede aparecer dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, dolor a la palpación, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o hematomas.

El dolor relacionado con las agujas y/o la ansiedad han resultado en respuestas vasovagales, incluidos hipotensión sintomática transitoria y síncope.

Se debe tener precaución al utilizar Vistabel en presencia de inflamación en el(los) lugar(es) propuesto(s) de inyección o cuando el músculo a tratar esté excesivamente debilitado o atrofiado.

Se debe tener precaución para asegurar que Vistabel no se inyecta en un vaso sanguíneo cuando se inyecta en las líneas glabellares producidas en máximo fruncimiento, las patas de gallo producidas en máxima sonrisa o las líneas de la frente producidas en máxima elevación de las cejas, ver sección 4.2.

Existe riesgo de ptosis palpebral tras el tratamiento; consultar la sección 4.2 para las instrucciones de administración sobre cómo reducir este riesgo al mínimo.

El uso de Vistabel no está recomendado en pacientes con edad inferior a 18 años. Los datos clínicos de fase 3 de Vistabel en pacientes mayores de 65 años son limitados.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Teóricamente, el efecto de la toxina botulínica se puede ver potenciado por los antibióticos aminoglucósidos o espectinomina, o por otros fármacos que interfieran con la transmisión neuromuscular (como por ejemplo agentes bloqueantes neuromusculares).

No se conoce el efecto de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con varios meses de diferencia. La debilidad neuromuscular excesiva puede verse agravada por la administración de otra toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de una toxina botulínica administrada previamente.

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora (véase Sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No se recomienda el uso de Vistabel durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

No hay datos adecuados sobre los efectos en la fertilidad del uso de toxina botulínica tipo A en mujeres en edad fértil. Los estudios en ratas macho y hembra han demostrado reducciones en la fertilidad (ver sección 5.3).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, Vistabel puede provocar astenia, debilidad muscular, mareos y trastornos visuales, lo cual puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Generales

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores como relacionadas con BOTOX en los ensayos clínicos controlados se notificaron con una frecuencia del 35% de los pacientes con blefarospasmo, en el 28% con distonía cervical, en el 17% con parálisis cerebral infantil, en el 11% con hiperhidrosis axilar primaria, en el 16 % con espasticidad focal de los miembros superiores asociada con ictus y en el 15% con espasticidad focal de los miembros inferiores asociada con ictus. En los ensayos clínicos sobre vejiga hiperactiva, la incidencia fue del 26% con el primer tratamiento y del 22% con un segundo tratamiento. En los ensayos clínicos sobre la incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor, la incidencia fue de un 32% con el primer tratamiento, reduciéndose a un 18% con el segundo. En los ensayos clínicos sobre la migraña crónica, la incidencia fue del 26% con el primer tratamiento y se redujo al 11% con un segundo tratamiento.

En general, las reacciones adversas se producen en los días siguientes a la inyección y, siendo generalmente transitorios, pueden tener una duración de varios meses, o, en raras ocasiones, superior.

La debilidad muscular local es la acción farmacológicamente esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha notificado debilidad de los músculos adyacentes y/o lejanos del punto de inyección.

Al igual que con la administración de cualquier inyección, puede aparecer dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, dolor a la palpación, inflamación/edema, eritema, infección localizada, hemorragia y/o hematomas. El dolor relacionado con las agujas y/o ansiedad puede resultar en respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática transitoria y síncope. Se han notificado también casos de fiebre y síndrome gripal tras inyecciones de toxina botulínica.

Las reacciones adversas se clasifican en las siguientes categorías dependiendo de la frecuencia con la que ocurren

Muy frecuentes	Afectan a más de 1 usuario de cada 10
Frecuentes	Afecta de 1 a 10 usuarios de cada 100
Poco frecuentes	Afecta de 1 a 10 usuarios de cada 1.000
Raras	Afecta de 1 a 10 usuarios de cada 10.000
Muy raras	Afecta a menos de un usuario de cada 10.000

Se enumeran a continuación las listas de reacciones adversas dependiendo de la parte del cuerpo donde se inyecta BOTOX.

### **TRASTORNOS NEUROLÓGICOS**

#### *Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral infantil*

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección vírica, infección de oído.	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido	Erupción cutánea.	Frecuentes



subcutáneo		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia, debilidad muscular, dolor en la extremidad.	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria.	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar, dolor en el sitio de inyección y astenia	Frecuentes

*Espasticidad focal del miembro superior secundaria a un ictus*

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Hipertonía	Frecuentes
	Hipoestesia, dolor de cabeza, parestesia, falta de coordinación, amnesia	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, parestesia oral	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Equimosis, púrpura	Frecuentes
	Dermatitis, prurito, erupción cutánea	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en extremidades, debilidad muscular	Frecuentes
	Artralgia, bursitis	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el punto de inyección, pirexia, síndrome gripal, hemorragia, irritación en el lugar de inyección	Frecuentes
	Astenia, dolor, hipersensibilidad en el punto de inyección, malestar, edema periférico	Poco frecuentes

Algunas de las reacciones poco frecuentes pueden estar relacionadas con la enfermedad.

*Espasticidad focal del miembro inferior secundaria a un ictus*

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas	Frecuente

No se observó ningún cambio en el perfil de seguridad general con dosis repetidas.

Blefarospasmo, *espasmo hemifacial y distonías asociadas*

Sistema de Clasificación de	Término preferido	Frecuencia
-----------------------------	-------------------	------------

Órganos		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, paresia facial, parálisis facial	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Ptosis del párpado	Muy frecuentes
	Queratitis punctata, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo	Frecuentes
	Queratitis, ectropion, diplopía, entropion, trastorno visual, visión borrosa	Poco frecuentes
	Edema de párpado	Raras
	Queratitis ulcerativa, defecto del epitelio corneal, perforación corneal	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Equimosis	Frecuentes
	Erupción cutánea, dermatitis	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación, edema facial	Frecuentes
	Fatiga	Poco frecuentes

### *Distonía cervical*

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinitis, infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, dolor de cabeza	Frecuentes
Trastornos oculares	Diplopía y ptosis del párpado	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, disfonía	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Disfagia	Muy frecuentes
	Sequedad de boca, nauseas	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular	Muy frecuentes
	Rigidez musculoesquelética, dolor muscular	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor	Muy frecuentes
	Astenia, síndrome gripal, malestar	Frecuentes
	Pirexia	Poco frecuentes

### *Migraña crónica*

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, migraña, paresia facial	Frecuentes
Trastornos oculares	Ptosis palpebral	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción cutánea	Frecuentes
	Dolor de la piel	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor del cuello, mialgia, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares, tirantez muscular y debilidad muscular	Frecuentes
	Dolor en la mandíbula	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la inyección	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Disfagia	Poco frecuentes

La tasa de suspensión a causa de reacciones adversas en estos ensayos clínicos de fase 3 fue del 3,8% con BOTOX, frente al 1,2% con placebo.

## **TRASTORNOS VESICALES**

### *Vejiga hiperactiva*

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Término preferido</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias	Muy frecuentes
	Bacteriuria	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Disuria	Muy frecuentes
	Retención urinaria, polaquiuria, leucocituria	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Volumen residual de orina*	Frecuentes

\* Volumen elevado de residuo post-miccional (PVR) que no requiere cateterización.

Las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento, categorizadas como frecuentes, fueron disuria y hematuria.

El sondaje limpio intermitente se inició en el 6,5% de los pacientes después del tratamiento con 100 Unidades de BOTOX frente al 0,4% en el grupo del placebo

De los 1242 pacientes de los estudios clínicos controlados con placebo, el 41,4% de los pacientes (n= 514) tenían  $\geq 65$  años y el 14,7% (n= 182) tenían  $\geq 75$  años. No se observó una diferencia global en el perfil de seguridad después del tratamiento con BOTOX entre los pacientes de  $\geq 65$  años en comparación con los pacientes de  $< 65$  años en estos estudios, salvo por la infección en las vías urinarias donde la incidencia era más alta en los pacientes de edad avanzada tanto en el grupo placebo como en el de BOTOX, en comparación con los pacientes más jóvenes.

No se observó ningún cambio en el perfil general de seguridad con la repetición de las dosis.

### *Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor*

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Término preferido</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias <sup>a, b</sup> , bacteriuria <sup>b</sup>	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Volumen residual de orina <sup>**b</sup>	Muy frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio <sup>a</sup>	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento <sup>a</sup>	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular <sup>a</sup> , espasmo muscular <sup>a</sup>	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria <sup>a, b</sup>	Muy frecuentes
	Hematuria <sup>*a, b</sup> , disuria <sup>*a, b</sup> , divertículo vesical <sup>a</sup>	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga <sup>a</sup> , dificultad para andar <sup>a</sup>	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Disreflexia autonómica <sup>*a</sup> , caída <sup>a</sup>	Frecuentes

\* Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento

\*\* Volumen elevado de residuo post-miccional (PVR) que no requiere cateterización

*a* Reacciones adversas durante los ensayos clínicos en fase 2 y fase 3 pivotales

*b* Reacciones adversas durante el estudio post- aprobación de BOTOX 100U en pacientes con EM que no se cateterizaban al inicio

En los ensayos clínicos, la infección de las vías urinarias se notificó en el 49,2% de los pacientes tratados con 200 Unidades de BOTOX y en el 35,7% de los tratados con placebo (el 53% de los pacientes con

esclerosis múltiple tratados con 200 Unidades en comparación con el 29,3% de los tratados con placebo; el 45,4% de los pacientes con lesión medular tratados con 200 Unidades en comparación con el 41,7% de los tratados con placebo). Se notificó retención urinaria en el 17,2% de los pacientes tratados con 200 Unidades de BOTOX y el 2,9% de los tratados con placebo (el 28,8% de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con 200 Unidades en comparación con el 4,5% de los tratados con placebo; el 5,4% de los pacientes con lesión medular tratados con 200 Unidades en comparación con el 1,4% de los tratados con placebo).

No se observaron cambios en el tipo de reacciones adversas con la repetición de la dosis.

No se observaron diferencias en la tasa anual de exacerbaciones de la esclerosis múltiple (EM) (es decir, el número de exacerbaciones de EM por paciente-año) (BOTOX=0,23, placebo=0,20) en pacientes con EM participantes en estudios pivotaes, ni en el estudio post-autorización de BOTOX 100 Unidades en pacientes con EM que no se cateterizaban al inicio (BOTOX= 0, placebo= 0,07).

Entre los pacientes no cateterizados antes del tratamiento, se inició el cateterismo en el 38,9% después del tratamiento con 200 Unidades de BOTOX, en comparación con el 17,3% de los tratados con placebo, en los estudios pivotaes.

Se inició la cateterización en el 15,2% de los pacientes tras el tratamiento con BOTOX 100 Unidades frente al 2,6% con placebo en el estudio post-autorización de BOTOX 100 Unidades en pacientes con EM que no se cateterizaban al inicio (ver la sección 5.1).

## **TRASTORNOS DE LA PIEL Y ÓRGANOS ANEJOS**

### *Hiperhidrosis primaria de la axila*

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Término preferido</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia	Frecuentes
Trastornos vasculares	Sofocos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis (sudoración en zonas distintas a las axilas), olor anormal de la piel, prurito, nódulos subcutáneos, alopecia	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en la extremidad	Frecuentes
	Debilidad muscular, mialgia y artropatía	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el punto de inyección	Muy frecuentes
	Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia y reacciones en el punto de inyección	Frecuentes

En el tratamiento de la hiperhidrosis primaria de la axila, se ha detectado un aumento de la sudoración en zonas distintas de la axila en el 4,5 % de los pacientes hasta un mes después a la inyección, y no se observó un patrón definido respecto a las zonas anatómicas afectadas. En aproximadamente el 30% de los pacientes esto se resolvió en cuatro meses.

Se han notificado también casos poco frecuentes (0,7%) de debilidad del brazo, que fueron moderados, transitorios y no precisaron tratamiento, recuperándose sin secuelas. Esta reacción adversa puede estar relacionada con el tratamiento, la técnica de inyección, o ambos. En el caso poco frecuente de que aparezca debilidad muscular, se puede considerar el llevar a cabo un examen neurológico. Se recomienda además repetir la evaluación de la técnica de inyección antes de proceder a una nueva inyección, para verificar que ésta se lleva a cabo a nivel intradérmico.

En un estudio de seguridad no controlado de BOTOX (50 Unidades por axila) en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad (n=144), aparecieron reacciones adversas en más de un paciente (2 pacientes cada una) incluyendo dolor en el sitio de inyección e hiperhidrosis (sudoración no axilar).

### Información adicional

La siguiente lista incluye reacciones adversas al medicamento u otras reacciones adversas médicamente relevantes que se han notificado desde que el medicamento se ha comercializado, independientemente de la indicación, y que pueden ocurrir además de las citadas en la sección 4.4. (Advertencias y precauciones especiales de empleo) y sección 4.8 (Reacciones adversas).

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferido
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia, angioedema, enfermedad del suero, urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Plexopatía braquial, disfonía, disartria, paresia facial, hipoestesia, debilidad muscular, miastenia gravis, neuropatía periférica, parestesia, radiculopatía, convulsiones, síncope, parálisis facial
Trastornos oculares	Glaucoma de ángulo cerrado (para el tratamiento de blefarospasmo), estrabismo, visión borrosa, alteraciones visuales, ojo seco (asociado a inyecciones perioculares), edema palpebral.
Trastornos del oído y del laberinto	Hipoacusia, tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos	Arritmia, infarto de miocardio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía por aspiración (algunas con fatal desenlace), disnea, depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, disfagia, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, dermatitis psoriasiforme, eritema multiforme, hiperhidrosis, madarosis, prurito, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Atrofia muscular, mialgia, espasmos musculares localizados / contracciones musculares involuntarias
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Atrofia por denervación, malestar, pirexia

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### 4.9. Sobredosis

La sobredosis de Vistabel es un término relativo y depende de la dosis, del lugar de inyección y de las propiedades subyacentes del tejido. No se ha descrito ningún caso de toxicidad sistémica como consecuencia de la inyección accidental de toxina botulínica tipo A. Una dosis excesiva puede producir parálisis neuromuscular local o a distancia, generalizada y profunda. No se ha descrito ningún caso de ingestión de toxina botulínica tipo A.

Los signos de sobredosificación no son aparentes inmediatamente después de la inyección. En caso de inyección o ingestión accidental se debe someter al paciente a supervisión médica durante varios días para detectar posibles signos o síntomas de debilidad generalizada o parálisis muscular.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

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

#### Datos clínicos:

##### *Líneas glabellares*

En los estudios clínicos se incluyeron 537 pacientes que al fruncir al máximo el entrecejo presentaban líneas glabellaresde moderadas a graves.

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

Las inyecciones de Vistabel también redujeron considerablemente la gravedad de las líneas glabellares en estado relajado. De los 537 pacientes participantes, el 39% (210/537) presentaba líneas glabellares de

moderadas a graves en estado relajado (un 15% no presentaba líneas en estado relajado). De éstos, se consideró que el 74% (119/161) de los pacientes tratados con Vistabel había respondido positivamente (ninguna o leve gravedad) a los treinta días de la inyección, frente a un 20% (10/49) de los pacientes tratados con placebo.

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

#### *Patas de gallo*

Se incluyeron 1362 pacientes que presentaban únicamente patas de gallo de intensidad moderada a grave producidas en máxima sonrisa, (N=445, estudio 191622-098) o acompañadas de líneas glabellares de intensidad moderada a grave producidas en máximo fruncimiento (N=917, estudio 191622-099).

Las inyecciones de Vistabel redujeron de manera significativa la gravedad de las patas de gallo producidas en máxima sonrisa en comparación con placebo en todas las visitas de seguimiento ( $p < 0,001$ ) hasta un máximo de 5 meses. Esto se midió a través de la proporción de pacientes que alcanzaron un nivel de gravedad ausente o leve de las patas de gallo producidas en máxima sonrisa en ambos estudios pivotaes; hasta el día 150 (final del estudio) en el estudio 191622-098 y hasta el día 120 (final del primer ciclo de tratamiento en el estudio 191622-099). Tanto en las evaluaciones del sujeto como del investigador, la proporción de sujetos que alcanzó una gravedad ausente o leve de las patas de gallo producidas en máxima sonrisa fue mayor en los pacientes con patas de gallo producidas en máxima sonrisa de intensidad moderada en el momento inicial, en comparación con los pacientes con patas de gallo producidas en máxima sonrisa de intensidad grave en el inicio. En la tabla 1 se resumen los resultados en el día 30, la visita de seguimiento en que se midió la variable principal de la eficacia.

En el estudio 191622-104 (extensión del estudio 191622-099), se incluyeron 101 pacientes aleatorizados previamente a placebo para recibir su primer tratamiento con la dosis de 44 Unidades. Los pacientes tratados con Vistabel presentaron un resultado estadísticamente significativo en la variable principal de eficacia en comparación con placebo en el día 30 tras su primer tratamiento activo. La tasa de respuesta fue similar al grupo de 44 Unidades en el día 30 tras su primer tratamiento activo en el estudio 191622-099. Un total de 123 pacientes recibieron 4 ciclos de 44 Unidades de Vistabel para el tratamiento combinado de las patas de gallo y las líneas glabellares.

Tabla 1. Día 30. Evaluación por parte del investigador y del paciente de las patas de gallo producidas en máxima sonrisa: tasa de respondedores (% de pacientes que lograron un nivel de gravedad ausente o leve de las patas de gallo)

Estudio clínico	Dosis	Vistabel	Placebo	Vistabel	Placebo
		Evaluación del investigador		Evaluación del paciente	
191622-098	24 Unidades (patas de gallo)	66,7%* (148/222)	6,7% (15/223)	58,1%* (129/222)	5,4% (12/223)
191622-099	24 Unidades (patas de gallo)	54,9%* (168/306)	3,3% (10/306)	45,8%* (140/306)	3,3% (10/306)
	44 Unidades (24 Unidades patas de gallo)	59,0%* (180/305)	3,3% (10/306)	48,5%* (148/305)	3,3% (10/306)

gallo; 20 Unidades líneas glabellares)				
--	--	--	--	--

\*p < 0,001 (Vistabel en comparación con placebo)

Se observaron mejoras desde el inicio en la evaluación por parte de los sujetos de la apariencia de las patas de gallo producidas en máxima sonrisa con Vistabel (24 Unidades y 44 Unidades) en comparación con placebo, en el día 30 y en todas las visitas de seguimiento tras cada ciclo de tratamiento en ambos estudios pivotaes (p < 0,001).

El tratamiento con 24 Unidades de Vistabel también redujo de manera significativa la gravedad de las patas de gallo en reposo. De los 528 pacientes tratados, un 63% (330/528) presentaba patas de gallo de intensidad moderada a grave en reposo en el momento inicial. De estos, un 58% (192/330) de los pacientes tratados con Vistabel fueron considerados como respondedores (gravedad ausente o leve) treinta días después de la inyección, en comparación con un 11% (39/352) de los pacientes tratados con placebo.

También se observaron mejoras en la autoevaluación por parte de los sujetos respecto a la edad y el atractivo con Vistabel (24 Unidades y 44 Unidades) en comparación con placebo utilizando el cuestionario Facial Line Outcomes (FLO-11) en la visita para medir la variable primaria en el día 30 (p<0,001) y en las siguientes visitas de seguimiento en ambos estudios pivotaes.

En los estudios pivotaes, un 3,9% (53/1362) de los pacientes era mayor de 65 años. Los pacientes de este grupo de edad presentaron una respuesta al tratamiento según la evaluación del investigador de un 36% (en el día 30) para Vistabel (24 Unidades y 44 Unidades). Cuando se analizaron por grupos de edad de ≤50 años y >50 años, ambas poblaciones mostraron mejorías estadísticamente significativas en comparación con placebo. La respuesta al tratamiento para Vistabel 24 Unidades, según lo evaluado por el investigador, fue menor en el grupo de sujetos >50 años que en el de ≤50 años (42,0% y 71,2%, respectivamente).

La respuesta general al tratamiento con Vistabel para las patas de gallo producidas en máxima sonrisa es menor (60%) que la observada en el tratamiento de las líneas glabellares producidas en máximo fruncimiento (80%).

En 916 pacientes (517 pacientes con 24 Unidades y 399 pacientes con 44 Unidades) tratados con Vistabel se analizaron muestras para analizar la formación de anticuerpos. En ningún paciente se detectó la presencia de anticuerpos neutralizantes.

### Líneas de la frente

Se incluyó a 822 pacientes que presentaban únicamente líneas en la frente y líneas glabellares producidas en máxima contracción, de intensidad moderada a grave (N=254, estudio 191622-142), o acompañadas también de patas de gallo de intensidad moderada a grave producidas en máxima sonrisa (N=568, estudio 191622-143), que fueron incluidos en las poblaciones primarias para el análisis de todas las variables primaria y secundarias de la eficacia. En los estudios clínicos se trataron las líneas de la frente junto con las líneas glabellares.

Tanto en las evaluaciones del paciente como del investigador, la proporción de pacientes que mostraron ausencia o líneas leves en la frente en máxima elevación de las cejas tras las inyecciones de Vistabel fue mayor que la observada en los pacientes tratados con placebo en el día 30, el punto temporal en que se midió la variable primaria de eficacia (tabla 2). También se indica la proporción de pacientes que experimentaron una mejoría de al menos de 1 grado en la gravedad de las líneas de la frente en reposo



desde el inicio respecto en concentración máxima, y los que mostraron ausencia o líneas faciales leves en la parte superior producidas en máxima contracción.

Tabla 2: Día 30: Evaluación por parte del investigador y del paciente de las líneas de la frente y de las líneas faciales superiores en máxima contracción y en reposo

Estudio clínico	Variable	Vistabel	Placebo	Vistabel	Placebo
		Evaluación del investigador		Evaluación del paciente	
Estudio 191622-142 40 U (20 U líneas de la frente + 20 U líneas glabellares)	Líneas de la frente en máxima contracción <sup>a</sup>	94,8% (184/194) p < 0,0005	1,7% (1/60)	87,6% (170/194) p < 0,0005	0,0% (0/60)
	Líneas de la frente en reposo <sup>b</sup>	86,2% (162/188) p < 0,0001	22,4% (13/58)	89,7% (174/194) p < 0,0001	10,2% (6/59)
Estudio 191622-143 40 U (20 U líneas de la frente + 20 U líneas glabellares)	Líneas de la frente en máxima contracción <sup>a</sup>	90,5% (201/222) p < 0,0005	2,7% (3/111)	81,5% (181/222) p < 0,0005	3,6% (4/111)
	Líneas de la frente en reposo <sup>b</sup>	84,1% (185/220) p < 0,0001	15,9% (17/107)	83,6% (184/220) p < 0,0001	17,4% (19/109)
Estudio 191622-143 64 U (20 U líneas de la frente + 20 U líneas glabellares + 24 U patas de gallo)	Líneas de la frente en máxima contracción <sup>a</sup>	93,6% (220/235) p < 0,0005	2,7% (3/111)	88,9% (209/235) p < 0,0005	3,6% (4/111)
	Líneas faciales superiores en máxima contracción <sup>c</sup>	56,6% (133/235) p < 0,0001	0,9% (1/111)	n/d	

<sup>a</sup> Proporción de pacientes que alcanzó una intensidad nula o leve de las líneas de la frente en máxima elevación de las cejas

<sup>b</sup> Proporción de pacientes que alcanzó una mejoría de al menos 1 grado desde el inicio en la gravedad de las líneas de la frente en reposo

<sup>c</sup> Proporción de respondedores definidos como el mismo paciente que alcanza intensidad nula o leve de las líneas de la frente, de las líneas glabellares y de las patas de gallo en cada región facial en máxima contracción

Las inyecciones de Vistabel redujeron de modo significativo la intensidad de las líneas de la frente producidas en máxima elevación de las cejas, en comparación con placebo, hasta un máximo de 6 meses (p < 0,05): Esto se midió a través de la proporción de pacientes que alcanzó un nivel de intensidad nula o leve de las líneas de la frente producidas en máxima elevación de las cejas en ambos estudios pivotaes; hasta el día 150 en el estudio 191622-142 (un 21,6% con el tratamiento con Vistabel en comparación con un 0% de los tratados con placebo) y hasta el día 180 en el estudio 191622-143 (un 6,8% con el tratamiento con Vistabel en comparación con un 0% de los tratados con placebo).

Cuando las 3 zonas se trataron simultáneamente en el estudio 191622-143 (grupo que recibe Vistabel 64 U), las inyecciones de Vistabel redujeron de modo significativo la intensidad de las líneas glabellares hasta un máximo de 6 meses (un 5,5% con el tratamiento con Vistabel en comparación con un 0% de los tratados

con placebo), de las líneas del canto lateral hasta un máximo de 6 meses (un 3,4% con el tratamiento con Vistabel en comparación con un 0% de los tratados con placebo) y de las líneas de la frente hasta un máximo de 6 meses (un 9,4% con el tratamiento con Vistabel en comparación con un 0% de los tratados con placebo).

Un total de 116 y de 150 pacientes recibieron 3 ciclos de Vistabel 40 Unidades (20 Unidades para las líneas de la frente con 20 Unidades para las líneas glabellares) y 64 Unidades (20 Unidades para las líneas de la frente, 20 Unidades para las líneas glabellares y 24 Unidades para las patas de gallo) respectivamente a lo largo de 1 año. La tasa de respuesta para la mejora de las líneas de la frente fue similar en todos los ciclos de tratamiento.

Utilizando el cuestionario FLO-11, en los estudios 191622-142 y 191622-143, se observaron mejoras en las percepciones de los propios pacientes sobre la medida en que les molestaban sus líneas de la frente, que les hacían aparentar mayores que su edad real, y sobre su atractivo en una proporción significativamente ( $p < 0,001$ ) mayor en pacientes que recibieron Vistabel 40 Unidades (20 Unidades para las líneas de la frente con 20 Unidades para las líneas glabellares) y 64 Unidades (20 Unidades para las líneas de la frente, 20 Unidades para las líneas glabellares y 24 U para las patas de gallo), en comparación con placebo en el punto temporal primario del día 30.

Utilizando el cuestionario Facial Lines Satisfaction Questionnaire (FLSQ), un 78,1% (150/192) de los pacientes en el estudio 191622-142 y un 62,7% (138/220) en el estudio 191622-143 notificaron mejoras en los impactos emocionales y relacionados con el aspecto (definidos por factores como sentirse mayor, autoestima negativa, parecer cansado, infelicidad, parecer enfadado) tras recibir tratamiento con Vistabel 40 Unidades (20 Unidades para las líneas de la frente con 20 Unidades para las líneas glabellares) en comparación con los pacientes tratados con placebo: 19% (11/58) en el estudio 191622-142 y 18,9% (21/111) en el estudio 191622-143 en el día 30 ( $p < 0,0001$  en ambos estudios).

Con el mismo cuestionario, un 90,2% (174/193) de los pacientes en el estudio 191622-142 y un 79,2% (175/221, 40 Unidades), o un 86,4% (203/235, 64 Unidades) en el estudio 191622-143 notificaron que se sentían “muy satisfechos”/“satisfechos en gran medida” tras recibir Vistabel 40 Unidades o 64 Unidades, en comparación con los pacientes tratados con placebo (un 1,7% [1/58] y un 3,6% [4/110] en el estudio 191622-142 y el estudio 191622-143 respectivamente), en la visita para medir la variable primaria en el día 60 utilizando el FLSQ ( $p < 0,0001$  en ambos estudios).

En los estudios pivotaes, un 3,7% (22/587) de los pacientes era mayor de 65 años. Los pacientes de este grupo de edad presentaron una respuesta al tratamiento según la evaluación del investigador de un 86,7% (13/15) (en el día 30) con Vistabel, en comparación con un 28,6% (2/7) con placebo. Las tasas de respuesta en este subgrupo tratado con Vistabel fueron similares a las de la población global, aunque no se alcanzó una significación estadística y resulta complicado realizar comparaciones con el placebo debido al reducido número de pacientes.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### a) Características generales del principio activo:

Estudios de distribución realizados en ratas muestran que tras su inyección el complejo  $^{125}\text{I}$ -toxina botulínica A difunde lentamente por el músculo gastrocnemio, sufre un rápido metabolismo sistémico y se excreta vía urinaria. En el músculo, la cantidad de sustancia marcada se reduce hasta aproximadamente la mitad en aproximadamente 10 horas. En el punto de inyección, la radioactividad se encuentra unida a

grandes moléculas proteicas, mientras que en el plasma se une a moléculas pequeñas, lo que indica un rápido metabolismo sistémico del sustrato. En las 24 horas post inyección, el 60% de la radioactividad se excreta por orina. Probablemente, la toxina se metaboliza mediante proteasas y los componentes moleculares se reciclan a través de los circuitos metabólicos normales.

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

#### **b) Características en los pacientes:**

Se cree que la distribución sistémica de las dosis terapéuticas de Vistabel es muy pequeña.

Estudios clínicos realizados empleando técnicas electromiográficas de fibra única muestran una actividad muscular electrofisiológica aumentada en músculos alejados del punto de inyección, sin ir ésta acompañada de ningún signo o síntoma clínico.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de reproducción en ratones, ratas y conejos, se observó toxicidad embrionaria con dosis altas (retraso en la osificación y reducción de peso corporal fetal). No se observaron efectos teratogénicos en estas especies. En ratas los efectos adversos sobre la fertilidad masculina y el ciclo estral y fertilidad femeninos sólo tuvieron lugar a dosis altas.

Los estudios sobre toxicidad aguda, toxicidad de dosis repetidas, tolerancia local, mutagenicidad, antigenicidad y de compatibilidad sanguínea no mostraron efectos adversos locales inusuales o sistémicos a niveles de dosis clínicamente relevantes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Albúmina humana.

Cloruro sódico.

### **6.2. Incompatibilidades**

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

### **6.3. Periodo de validez**

Tres años.

Una vez reconstituido, se recomienda el uso inmediato de la solución. Sin embargo, se ha demostrado que permanece estable desde el punto de vista físico y químico durante 24 horas a +2°C - + 8°C.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

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

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

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo en un vial (cristal de Tipo I ) con un tapón de goma de clorobutilo y un precinto de aluminio;  
 Vial de 50 Unidades Allergan de toxina botulínica tipo A- envase con uno o envase con dos viales  
 Vial de 100 Unidades Allergan de toxina botulínica tipo A- envase con uno o envase con dos viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La reconstitución debe realizarse de acuerdo a las normas de buenas prácticas, en particular en lo que respecta a la asepsia. Vistabel se debe reconstituir con una solución salina normal sin conservantes estéril (cloruro sódico 0,9% solución inyectable). De acuerdo con la tabla para diluciones que se muestra a continuación, se debe introducir la cantidad necesaria de solución salina normal sin conservantes estéril (cloruro sódico 0,9% solución inyectable) que se indica en una jeringa para obtener una solución reconstituida con una concentración de 4 Unidades/0,1 ml.

Tamaño del vial	Cantidad de disolvente añadido (solución salina normal sin conservantes estéril (cloruro sódico 0,9% solución inyectable))	Dosis resultante (Unidades por 0,1 ml)
50 Unidades	1,25 ml	4,0 Unidades
100 Unidades	2,5 ml	4,0 Unidades

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

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

Vistabel debe ser utilizado para el tratamiento de un solo paciente durante una única sesión.

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

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

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

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

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

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

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

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Westport  
County Mayo  
Irlanda

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

65.837

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

Fecha de la primera autorización 12/Enero/ 2004  
Fecha de la última renovación 20/Febrero/2008

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2020