

Fiche pharmacologique toxine botulique

(source : http://www.abimelec.com/vistabel_allergan.html#ixzz0ew5qKBZQ)

ANNEXE I

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VISTABEL 4 UNITES ALLERGAN/0,1ml, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUANTATIVE ET QUANTITATIVE

Toxine botulinique de type A.....

4 Unités ALLERGAN pour 0,1 ml de solution reconstituée.

Flacon de 100 unités.

Une unité correspond à la dose létale 50 (DL~50) du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris.

Pour les excipients, cf. 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

VISTABEL est indiqué dans le traitement des rides verticales intersourcilières observées lors du froncement des sourcils, lorsque ces rides entraînent un retentissement psychologique important chez le patient.

4.2. Posologie et mode d'administration

Compte tenu que les unités de toxine botulique sont différentes selon les produits, les doses de toxine botulinique ne sont pas interchangeables d'un produit à l'autre.

La posologie est la même chez les sujets âgés et chez les adultes.

Chez les sujets de moins de 18 ans, l'innocuité et l'efficacité de Vistabel dans le traitement des rides verticales intersourcilières dites glabellaires n'ont pu être démontrées.

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.

Le volume d'injection recommandé par site musculaire est de 0,1 ml. Voir également la table de dilutions chapitre 8.6.

Pour le mode d'emploi, la manipulation et l'élimination des flacons, se référer au chapitre 6.6.

Rides verticales ou inter sourcilières dites glabellaires.

Vistabel, après reconstitution (100 U/2,5 ml), est injecté à l'aide d'une aiguille stérile de 30 gauges. On injecte 0,1 ml (4 U) dans chacun des 5 sites d'injection : deux injections dans chaque muscle corrugator et une injection dans le muscle procérus, soit une dose totale de 20 U. Afin de réduire les risques de ptosis, éviter les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure, en particulier chez les patients dotés d'importants complexes abaisseurs des sourcils (depressor supercilii). Les injections dans le muscle corrugator doivent être faites dans la partie centrale de ce muscle, au moins à un centimètre au-dessus de l'arcade sourcilière.

Une amélioration de la sévérité des rides verticales intersourcilières (glabellaires) s'observe, en général, en une semaine après le traitement. L'effet du traitement a été démontré jusqu'à 4 mois après injection. L'intervalle entre deux traitements ne doit pas être inférieur à trois mois. Dans le cas d'un échec au traitement ou d'une diminution de l'effet suite à des injections répétées, des méthodes de traitement alternatives doivent être employées.

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: sélection des muscles injectés, dose insuffisante, technique d'injection, formation d'anticorps neutralisant la toxine ;
- de réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulinique A;
- en l'absence d'effets indésirables lors de la première injection, pratiquer une deuxième injection comme suit: i) ajuster la dose, en tenant compte de l'échec précédent; ii) respecter l'intervalle de trois mois entre deux séances de traitement

4.3. Contre-indications

Vistabel est contre-indiqué:

- a) en cas d'hypersensibilité connue à la neurotoxine de Clostridium botulinum de type A (900KD) ou à l'un des constituants du produit ;
- b) en cas de myasthénie grave ou de syndrome de Lambert-Eaton;
- c) au cours de l'allaitement (cf. 4.6. Grossesse et allaitement).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Il est impératif que Vistabel ne soit utilisé que pour le traitement d'un seul patient, au cours d'une seule séance. L'excédent du produit non utilisé doit être éliminé conformément à la rubrique 6.6, (Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination).

Il est nécessaire d'étudier avec pertinence l'anatomie du patient, et toutes altérations de celles-ci, dues à de précédentes interventions chirurgicales avant d'administrer Vistabel. 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.

Lors du traitement de muscles dystoniques importants nécessitant l'injection de doses élevées de neurotoxine botulinique de type A dans la région du cou, quelques rares cas de décès ont été rapportés, parfois associés à une dysphagie, une pneumonie et/ou une autre pathologie grave, après traitement à la toxine botulinique de type A.

Les patients 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 se traduire par la formation d'anticorps, ce qui risque de conduire à une résistance au traitement. Ceci peut limiter l'efficacité de traitements ultérieurs avec la neurotoxine botulinique de type A dans d'autres indications.

La prudence s'impose lorsque Vistabel est utilisé en présence d'une inflammation au(x) site(s) d'injection proposé(s) ou lorsque le muscle cible présente une atrophie ou une faiblesse excessive. La prudence s'impose également lorsque Vistabel est utilisé chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique ou présentant un trouble neuromusculaire périphérique.

4.5. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

Aminosides

Risque d'augmentation des effets de la toxine botulinique avec les aminosides (par extrapolation à partir des effets observés au cours du botulisme).

Utiliser un autre antibiotique.

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de Vistabel est déconseillée durant la grossesse.

En effet, les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer un effet malformatif ou fœtotoxique et les données animales ont mis en évidence des effets nocifs avec la toxine botulinique (cf. 5.3. Données de sécurité précliniques).

Allaitement

En l'absence de données concernant le passage de la toxine botulinique dans le lait maternel, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allaitement (cf. 4.3. Contre-indications).

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques d'asthénie et de faiblesse musculaire liés à l'emploi de ce médicament, pouvant rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

a) Général

D'après les résultats des essais cliniques, le taux de patients risquant de présenter un effet indésirable après traitement par Vistabel est de 2,4 %. Ces 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. L'apparition d'un ptôsis qui peut être du 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 liée à l'injection.

b) Événements indésirables

Fréquents :

Céphalée, ptôsis, douleur faciale, érythème, faiblesse musculaire locale.

Occasionnels :

Sensation de tension cutanée, paresthésies, nausées, vertiges, contractions musculaires, blépharite, douleur oculaire, syndrome grippal, œdème (visage, paupière, périorbitari), asthénie, fièvre, réaction de photosensibilité, prurit, sécheresse cutanée, trouble visuel, anxiété, sécheresse buccale, infection.

c) Autres informations

Les événements indésirables suivants ont été rarement décrits depuis la mise sur le marché du produit pour d'autres indications thérapeutiques: éruptions cutanées (notamment érythème polymorphe, urticaire et éruption psoriasiforme), prurit et réaction allergique.

4.9. Surdosage

Il n'a été enregistré aucun cas de toxicité systémique résultant d'une injection accidentelle de neurotoxine botulinique de type A (900 kD). Aucun cas d'ingestion de neurotoxine botulinique de type A (900 kD) n'a été rapporté. Les signes de surdosage ne s'observent pas immédiatement après l'injection. En cas d'injection ou d'ingestion accidentelle, le patient doit être mis sous observation médicale pendant plusieurs jours, afin de rechercher d'éventuels signes de faiblesse générale ou de paralysie musculaire.

Si un patient présente des symptômes d'intoxication par la toxine botulinique A (faiblesse générale, ptôsis, diplopie, dysphagie et dysphonie ou paralysie des muscles respiratoires), il convient d'envisager son hospitalisation.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Autres myorelaxants à action périphérique, code ATC : M03A X01
(M : muscle et squelette)

La toxine botulinique A (neurotoxine de *Clostridium botulinum*) bloque la libération périphérique d'acétylcholine au niveau des terminaisons 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 des terminaisons nerveuses et ainsi une paralysie.

Après injection, il se produit une liaison rapide et extrêmement forte de la toxine à des récepteurs cellulaires de surfaces spécifiques. Cette étape est suivie d'un passage de la toxine à travers la membrane présynaptique par endocytose. Enfin, la toxine est libérée dans le cytoplasme. 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 rétablissent leurs connexions avec les plaques basales.

Données cliniques

537 patients présentant des rides verticales intersourcilières (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 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 verticales intersourcilières (glabellaires). Trente jours après l'injection, 80 % des patients traités par Vistabel ont été considérés par l'investigateur comme répondeurs (rides au maximum du froncement d'intensité légère ou absence de rides) comparés aux 3 % des patients traités par le placebo. Lors de cette même visite à 30 jours après l'injection, 89 % des patients traités par Vistabel ont estimé qu'ils présentaient une amélioration modérée ou importante, comparés aux 7 % 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 % avaient des rides de la glabelle modérées à sévères au repos (15 % n'avaient aucune ride au repos). Parmi ces patients, 74 % d'entre eux traités par Vistabel ont été considérés comme répondeurs au traitement (absence de rides ou rides d'intensité légère) 30 jours après l'injection, comparés aux 20 % des patients traités par le placebo.

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 d'étude pharmacocinétique classique (ADME): Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination.

b) Caractéristiques chez les patients

On estime qu'aux doses thérapeutiques, Vistabel se caractérise par une faible distribution systémique. Des études cliniques électromyographiques à libre 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 précliniques

La toxicité aiguë chez le rat par voie IM se situe autour de 39 U/kg.

Des administrations répétées à raison d'une injection par mois chez le rat (6 injections) et le singe adulte (7 injections) et d'une injection toutes les 8 semaines chez le singe juvénile (3 injections) provoquent une atrophie et une dégénérescence du muscle et une paralysie respiratoire. Les doses sans effet toxique ou NOAEL exprimées en U/kg sont estimées pour ces 3 études à 16 (rat), 4 (singe adulte) et 8 (singe juvénile).

Chez le rat, une diminution de la fertilité a été observée à des doses de 8 à 16 U/kg probablement liée à une paralysie de l'arrière-train du mâle et à une altération du cycle ovarien. Les doses sans effets toxiques sont de 4 U/kg pour le mâle et 8 U/kg pour la femelle.

Chez le rat et la soude un retard d'ossification et une diminution du poids sont observées à des doses maternotoxiques (diminution du poids et de la consommation alimentaire). Les doses sans effet toxique sur le développement sont estimées à 4 U/kg et < 4 U/kg pour les effets maternotoxiques. Aucun effet malformatif ou portant sur la viabilité dm fœtus n'est apparu dans cas études. Une réduction du poids et de la viabilité des nouveau nés est observée. La dose sans effet toxique pour le développement est de 4 U/kg.

Il n'y a pas eu d'étude chez le lapin en raison d'une sensibilité importante.

Il n'y a aucun potentiel mutagène ni clastogène.

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

2 ans.

Après reconstitution, une utilisation immédiate de la solution est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 4 heures entre +2 ° C et +8 ° C.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver entre +2 ° C et +8 ° C (au réfrigérateur).

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type i) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium), boîte de 1.

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Reconstituer Vistabel avec une solution injectable sans conservateur de chlorure de sodium à 0,9 pour cent (sérum physiologique). Prélever dans une seringue 2,5 ml de chlorure de sodium à 0,9 pour cent afin d'obtenir une solution reconstituée à une concentration de 4,0 U/0,1 ml:

Quantité de solvant ajoutée (chlorure de sodium à 0,9 pour cent) pour un flacon de 100 unités : 2,5 ml

Dose obtenue (unités par 0,1 ml) : 4,0 U

Nettoyer à l'alcool la partie centrale du bouchon en caoutchouc.

Afin d'éviter la dénaturation de Vistabel, injecter délicatement le solvant dans le flacon et agiter doucement en évitant la formation de bulles. Ne pas utiliser le flacon si la dépression n'entraîne pas l'aspiration du solvant à l'intérieur du flacon. Une fois reconstituée, la solution obtenue doit être contrôlée visuellement avant utilisation afin de vérifier qu'elle est limpide, incolore ou jaune très pâle et qu'elle ne contient pas de particules.

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, la solution reconstituée non utilisée de Vistabel dans le flacon et/ou dans la seringue doit être inactivée, avant élimination, en ajoutant environ 2 ml d'une solution diluée d'hypochlorite de sodium à 1 ou 0.5 % (solution de Dakin). Les flacons, seringues et matériels utilisés qui ne doivent pas être vidés doivent ensuite être placés dans des récipients adaptés et éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

Recommandations en cas d'incident lors de la manipulation de 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 botulique 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, puis séchées.

En cas de bris de flacon, procéder comme indiqué ci-dessus au ramassage méticuleux des particules de verre et du produit, en évitant les coupures cutanées.

En cas de projection, laver avec une solution d'hypochlorite de sodium puis rincer abondamment à l'eau.

En cas de projection oculaire, rincer abondamment avec de l'eau ou avec une solution ophtalmique de rinçage oculaire.

En cas de blessure du manipulateur (coupure, autopiquête), procéder comme ci-dessus et prendre les mesures médicales appropriées en fonction de la dose injectée.

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

ALLERGAN PHARMACEUTICAL (IRELAND) LTD.
westport
COUNTY MAYO
IRLANDE

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

361 216-9: poudre en flacon (verre type I) muni d'un bouchon (caoutchouc) et d'une bague (aluminium); boîte de 1.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :

10. DATE DE MISE à JOUR DU TEXTE : 20/02/03

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste 1

Réservé à l'usage professionnel.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription réservée aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, en dermatologie et en chirurgie de la face et du cou et chirurgie maxillo-faciale.

Read more: http://www.abimelec.com/vistabel_allergan.html#ixzz0ew5qKBZQ