

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relfydess 100 yksikköä/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

100 yksikköä/ml *Clostridium botulinum* -bakteerin tuottamaa tyypin A botuliinitoksiinia, joka ei sisällä kompleksoivia proteiineja.

Vahvuutta kuvaavat yksiköt ovat spesifisiä Relfydess-valmisteele, eivätkä ne vastaa muiden botuliinitoksiinivalmisteiden yksikköjä.

Yksi injektioampulli sisältää 150 yksikköä 1,5 ml:ssa liuosta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 1,1 mg polysorbaattia 80.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Relfydess on tarkoitettu ulkonäön seuraavien osa-alueiden tilapäiseen parantamiseen:

- otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena kulmakarvojen väliin syntyvät keskisyvät tai syvät otsan pystyjuonteet
- leveimmän hymyn seurauksena ulompiin silmäkulmiin syntyvät keskisyvät tai syvät juonteet.

Valmistetta käytetään toiseen tai molempiin näistä käyttöaiheista alle 65-vuotiaille aikuisille potilaille, kun juonteiden syvyydellä on huomattava psykologinen vaikutus potilaaseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoitokertoja saa olla enintään kerran kahdessa viikossa.

Tämän valmisteen tehoa ja turvallisuutta toistuvassa annostelussa ei ole tutkittu pidempään kuin 52 viikon ajan.

Jos muita botuliinitoksiinivalmisteita parhaillaan käytetään tai on käytetty niiden muihin käyttöaiheisiin, kumulatiivinen annos on otettava huomioon.

Annostus

Vahvuutta kuvaavat yksiköt ovat spesifisiä Relfydess-valmisteele, eivätkä ne vastaa muiden botuliinitoksiinivalmisteiden yksikköjä.

Relfydess on käyttövalmis valmiste, jonka pitoisuus on 10 yksikköä per 0,1 ml. Käyttökuntoon saattaminen ei ole tarpeen.

Taulukko 1: Relfydess-valmisteen annostusohjeet

Hoito	Suositteltu kokonaisannos	Annos per pistos
Otsan pystyjuonteiden hoito	50 yksikköä (0,5 ml)	5 pistosta; 1 pistos = 10 yksikköä (0,1 ml): 2 pistosta rypistäjälihaksen (<i>corrugator</i>) kummallekin puolelle ja 1 pistos nirsolihakseen (<i>procerus</i>) lähelle nenän ja otsan väliin jäävää aluetta (ks. kuva 1)
Ulompien silmäkulmien juonteiden hoito	60 yksikköä (0,6 ml)	6 pistosta; 1 pistos = 10 yksikköä (0,1 ml): 3 pistosta silmän kehälihaksen (<i>orbicularis oculi</i>) kummallekin puolelle (ks. kuva 2)
Otsan pystyjuonteiden ja ulompien silmäkulmien juonteiden samanaikainen hoito	110 yksikköä (1,1 ml)	Yhteensä 11 pistosta otsan pystyjuonteiden ja ulompien silmäkulmien juonteiden samanaikaiseen hoitoon; 1 pistos = 10 yksikköä (0,1 ml)

Yleistä tietoa

Jos hoito epäonnistuu tai hoidon teho heikkenee toistuvien pistosten jälkeen, on käytettävä vaihtoehtoisia hoitomenetelmiä. Jos hoitotulos ei ole onnistunut ensimmäisen hoitokerran jälkeen, voidaan harkita seuraavia toimenpiteitä:

- hoidon epäonnistumiseen johtaneiden syiden (esim. pistoksen pistäminen väärin lihaksiin, virheellinen pistostekniikka ja toksiinia neutraloivien vasta-aineiden muodostuminen) analysointi
- tyyppin A botuliinitoksiinihoidon tarpeen uudelleenarviointi.

Pediatriset potilaat

Relfydess-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Relfydess-valmisteen käyttöä alle 18 vuoden ikäisille potilaille ei suositella.

Iäkkäät potilaat

Relfydess-valmisteen käytöstä 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille on vain vähän tietoa vaiheen 3 kliinisistä tutkimuksista.

Antotapa

Relfydess-hoitoa saavat antaa vain lääkärit, joilla on on tähän hoitoon ja tarvittavien välineiden käyttöön vaadittava pätevyys ja perehtyneisyys. Annossa on noudatettava kansallisia ohjeita ja lakeja.

Lihakseen.

Annostus ja hoitovälit määräytyvät yksittäisen potilaan arvioidun vasteen mukaan, mutta enimmäisannoksia ei saa ylittää ja hoitokertojen välillä on oltava vähintään 12 viikkoa.

Kutakin injektiopulloa saa käyttää vain yhdelle potilaalle yhden hoitokerran aikana. Hoidon jälkeen käyttämättä jäänyt lääkevalmiste on hävitettävä.

Risti-infektioiden ehkäisemiseksi on noudatettava aseptista tekniikkaa ja tavanomaisia hoitokäytäntöjä. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet injektiopullojen käsittelyyn ja hävittämiseen.

Vaikutuksen alkamiseen kuluva ajan mediaani on 2–3 päivää, ja osa potilaista on raportoinut vaikutuksen alkaneen yhden päivän kuluessa. Hoidon tehon kestoksi on osoitettu 6 kuukautta, ja enintään 75 %:lla potilaista tilanne ei palaa lähtötilanteeseen.

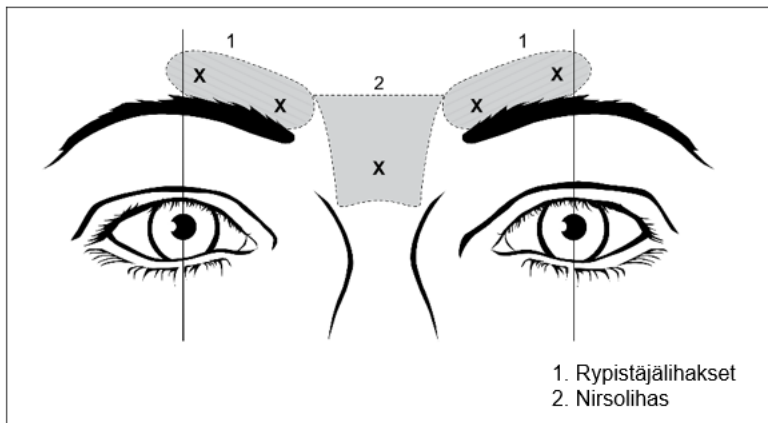
Otsan pystyjuonteet

Aikuisille suositeltu annos otsan pystyjuonteiden hoitoon on yhteensä 50 yksikköä (0,5 ml). Annos annetaan viitenä samansuuruisena pistoksena (10 yksikköä eli 0,1 ml per pistos) lihakseen viiteen eri pistoskohtaan (ks. **kuva 1**): 2 pistosta ry pistäjälihaksen (*corrugator*) kummallekin puolelle ja 1 pistos nirsolihakseen (*procerus*) lähelle nenän ja otsan väliin jäävää aluetta. Anatominen rakenne voi olla helpompi tunnistaa käsin tunnustelemalla, kun potilas ry pistää otsaansa maksimaalisesti. Ennen pistosta ja sen aikana aseta peukalosi tai etusormesi tukevasti silmäkuopan reunan alapuolelle, jotta valmistetta ei vuoda silmäkuopan reunan alapuolelle. Neulan viisteen pitää osoittaa pistoksen aikana ylös ja mediaalisuuntaan.

Riippuluomen riskin pienentämiseksi on noudatettava seuraavia ohjeita:

- Vältä antamasta pistoksia lähelle yläluomen kohottajalihasta (*levator palpebrae superioris*), etenkin jos potilaan kulmakarvojen alasvetäjälihaksen kompleksi on suuri.
- Lateraaliseen ry pistäjälihaksen (*corrugator*) annettavat pistokset pitää antaa vähintään 1 cm luisen silmäkuopan yläreunan yläpuolelle.
- Varmista, että pistettävä annos (tilavuus) on oikea.
- Kulmakarvojen yläpuolelle pistettäessä vältä pistämistä alle 1 cm:n etäisyydelle kulmakarvojen keskilinjoista.

Kuva 1: Pistoskohdat otsan pystyjuonteiden hoidossa

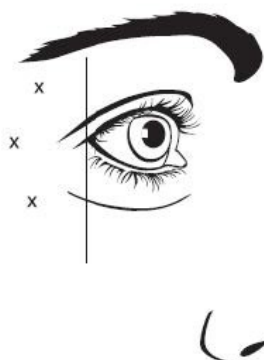


Ulompien silmäkulmien juonteet

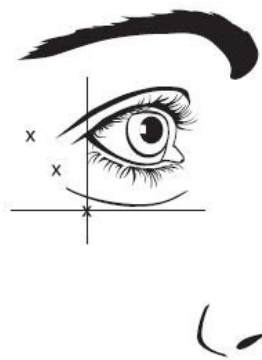
Suosittelun annos aikuisille ulompien silmäkulmien juonteiden hoitoon on yhteensä 60 yksikköä (0,6 ml). Annos annetaan kuutena samansuuruisena pistoksena (10 yksikköä eli 0,1 ml per pistos) lihakseen kuuteen eri pistoskohtaan (ks. **kuva 2**: vaihtoehto 1 ja vaihtoehto 2): 3 pistosta (30 yksikköä eli 0,3 ml per pistos) silmän kehälihaksen (*orbicularis oculi*) kummallekin puolelle. Pistokset pitää antaa lateraaliseen *orbicularis oculi* -lihaksen siten, että neulan viiste osoittaa ylöspäin ja pois päin silmästä. Jos ulompien silmäkulmien alueella on juonteita ulompien silmäkulmien ylä- ja alapuolella, pistokset annetaan vaihtoehdon 1 mukaisesti. Jos ulompien silmäkulmien alueella on juonteita pääasiassa ulompien silmäkulmien alapuolella, pistokset annetaan vaihtoehdon 2 mukaisesti.

Kuva 2: Pistoskohdat ulompien silmäkulmien juonteiden hoidossa

Vaihtoehto 1: Juonteita ulompien silmäkulmien ylä- ja alapuolella



Vaihtoehto 2: Juonteita ulompien silmäkulmien alapuolella



Ulomman silmäkulman anatomiset maamerkit voi olla helpompi tunnistaa käsin tunnustelemalla, kun potilas hymyilee maksimaalisesti. On varottava pistäjästä pistosta isoon ja pieneen poskipäälihakseen (*zygomaticus major/minor*), jotta vältetään suupielen riippuminen ja epäsymmetrinen hymy.

Otsan pystyjuonteiden ja ulompien silmäkulmien juonteiden samanaikainen hoito

Otsan pystyjuonteiden ja ulompien silmäkulmien juonteiden samanaikaisessa hoidossa on noudatettava kummankin yksittäisen käyttöaiheen mukaisia annostus- ja anto-ohjeita siten, että kokonaisannos on 110 yksikköä (1,1 ml) Relfydess-valmistetta.

Otsan pystyjuonteiden hoitoon suositeltu annos on 50 yksikköä (0,5 ml). Annos annetaan viiteenä samansuuruisena pistoksena (10 yksikköä eli 0,1 ml per pistos) lihakseen viiteen eri pistoskohtaan. Ulompien silmäkulmien juonteiden hoitoon suositeltu annos on 60 yksikköä (0,6 ml). Annos annetaan kuutena samansuuruisena pistoksena (10 yksikköä eli 0,1 ml per pistos) lihakseen kuuteen eri pistoskohtaan.

4.3 Vasta-aiheet

Tiedossa oleva yliherkkyys botuliinitoksiinivalmisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Infektio ehdotetuissa pistoskohdissa. Myasthenia gravis, Eaton–Lambertin oireyhtymä tai amyotrofinen lateraaliskleroosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Relfydess-valmistetta ei saa pistää verisuoneen.

Relfydess-valmistetta, kuten muitakaan lihakseen pistettäviä injektionesteitä, ei suositella potilaille, joilla on pidentynyt vuotoaika.

Suosittelulla annoksella hoidetuilla potilailla voi esiintyä liiallista lihasheikkoutta.

Kutakin Relfydess-injektiopulloa saa käyttää vain yhdelle potilaalle yhden hoitokerran aikana.

Jäljelle jäänyt käyttämätön valmiste on hävitettävä kohdan 6.6 mukaisesti. Käyttämättä jääneen liuoksen inaktivoimisessa ja hävittämisessä on noudatettava erityisiä varotoimia (ks. kohta 6.6).

Yliherkkyysreaktiot

Botuliinitoksiinivalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ja/tai välittömiä yliherkkyysreaktioita, ja anafylaktisia reaktioita voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.8). Tällaisia reaktioita ovat mm. anafylaksia, seerumitauti, nokkosihottuma, pehmytkudosturvotus ja

hengenahdistus. Anafylaksian hoitoon tarvittavat välineet ja lääkkeet (mukaan lukien adrenaliini) on siksi oltava välittömästi saatavilla. Jos tällainen reaktio ilmenee, uusia Relyfydess-pistoksia ei saa enää antaa ja asianmukainen lääketieteellinen hoito on aloitettava heti.

Toksiinin vaikutuksen leviäminen

Markkinoille tulon jälkeiset turvallisuustiedot muista hyväksytyistä botuliinitoksiinivalmisteista viittaavat siihen, että botuliinitoksiinin vaikutuksia (kuten kahtena näkeminen, näön sumeneminen ja riippuluomi) voidaan havaita myös muualla kehossa kuin paikallisesti annetun pistoksen pistoskohdassa (ks. kohta 4.8). Lisäksi botuliinitoksiinin käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin toksiinin vaikutuksen leviämiseen etäälle pistoskohdasta mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia, joita voivat olla voimattomuus, yleistynyt lihasheikkous, nielemisvaikeudet, dysfonia, dysartria, virtsankarkailu ja hengitysvaikeudet. Nämä oireet ovat yhdenmukaisia botuliinitoksiinin vaikutusmekanismin kanssa, ja niitä on raportoitu tuntien tai viikkojen kuluttua pistoksesta.

Nielemis- ja hengitysvaikeudet voivat olla henkeä uhkaavia, ja toksiinin vaikutusten leviämiseen on raportoitu liittyneen kuolemia. Potilaat, joilla on ennestään nielemis- tai hengitysvaikeuksia, voivat olla alttiimpia näille komplikaatioille. Botuliinitoksiinihoidon jälkeen on raportoitu hyvin harvoin kuolemantapauksia, joissa potilaalla on ollut nielemishäiriö, keuhkosairaus tai merkittävää voimattomuutta. Siksi Relyfydess-valmistetta ei suositella näille potilaille.

Potilaita tai heitä hoitavia henkilöitä on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos potilaalla ilmenee nielemis-, puhe- tai hengityselinsairauksia.

Aiemmin todetut neuromuskulaariset häiriöt

Relyfydess-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on neuromuskulaarisen transmission merkittävien häiriöiden riski tai kliinistä näyttöä sellaisista. Nämä potilaat voivat olla tavallista herkempiä botuliinitoksiinin kaltaisille aineille, ja hoidon jälkeen voi ilmetä liiallista lihasheikkoutta (mukaan lukien vaikea-asteiseen nielemishäiriöön ja hengitystoiminnan huononemiseen liittyviä systeemisiä vaikutuksia). Joissakin tapauksissa nielemisvaikeudet ovat kestäneet useita kuukausia ja vaatineet mahalaukkuruokintaletkun asentamisen.

Aiemmin todetut pistoskohdan sairaudet

Varovaisuutta on noudatettava, kun Relyfydess-valmisteen ehdotetuissa pistoskohdissa on inflammaatio tai kun kohdelihaksissa on liiallista heikkoutta tai atrofiaa.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Relyfydess-hoitoa annetaan potilaille, joilla on merkittävää kasvojen epäsymmetrisyyttä, riippuluomi, liiallista ihon velttoutta (kuten dermatokalaasia, ks. kohta 5.1), syviä arpia ihossa tai iholla runsaasti talia.

Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset

Botuliinitoksiinin käytön yhteydessä voi ilmetä kuivasilmäisyyttä, kyynelerityksen vähenemistä, silmien räpyttelyn vähenemistä ja sarveiskalvon häiriöitä. Jos kuivansilmäisyyden oireet (esim. silmien ärsytys, valonarkuus tai muutokset näkökyvyssä) jatkuvat, harkitse potilaan ohjaamista silmälääkärille. Botuliinitoksiinin käytön yhteydessä voi ilmetä lisääntyneitä kyynelvuotoa.

Lihasatrofia

On oletettavissa, että toistuvan botuliinihoidon jälkeen ilmenee lihasatrofiaa, joka on seurausta hoidettujen lihasten velttohalvauksesta.

Vasta-aineiden muodostuminen

Tiheämmällä antovälillä tai suurempina annoksina annetut pistokset voivat lisätä botuliinitoksiinia neutraloivien vasta-aineiden muodostumisen riskiä. Neutraloivien vasta-aineiden muodostuminen voi heikentää myöhemmän hoidon tehoa.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kalium- ja natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per 150 yksikön injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 150 yksikön injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Polysorbaatti 80 -sisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,6 mg polysorbaattia 80 per 150 yksikön injektiopullo, mikä vastaa 1,1 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Relfydess-valmisteen ja aminoglykosidien tai muiden neuromuskulaarista transmissiota häiritsevien aineiden (esim. kuraren kaltaisten aineiden tai toisiin kohtiin annettavien muiden botuliinitoksiinivalmisteiden) samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä botuliinitoksiinin vaikutus voi voimistua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tyypin A botuliinitoksiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia, paitsi suurista annoksista aiheutuvaa toksisuutta emolle (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Relfydess-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Relfydess ihmisillä äidinmaitoon. Relfydess-valmisteen erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Relfydess-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Relfydess-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tutkimustietoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä siitä, että tyypin A botuliinitoksiinilla olisi suoraa vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Muilla botuliinitoksiinivalmisteilla on raportoitu olevan vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja/tai koneidenkäyttökykyyn. Relfydess-valmisteen käyttöön liittyy paikallisen lihasheikkouden tai näköhäiriöiden mahdollinen riski. Valmiste voi tilapäisesti heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Suurin osa haittavaikutuksista, joita raportoitiin kaikissa kehitysohjelman lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ≥ 50 yksikköä saaneilla tutkittavilla yhden Relfydess-hoitokerran jälkeen, oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pistoskohdan reaktiot, joita ilmeni noin 7 %:lla tutkittavista, ja päänsärky, jota ilmeni noin 5 %:lla tutkittavista.

Hoitoon/pistostekniikkaan liittyvät reaktiot ilmenivät yleensä ensimmäisen kuukauden aikana pistoksen jälkeen, ja ne olivat ohimeneviä.

Annettaessa samanaikaisesti hoitoa otsan pystyjuonteisiin ja ulompien silmäkulmien juonteisiin havaittujen haittavaikutusten luonne ja esiintyvyys olivat vastaavia kuin annettaessa potilaille vain toisen käyttöaiheen mukaista hoitoa.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Keski- vaikeat tai vaikeat otsan pystyjuonteet

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin potilailla, joille annettiin Relfydess-valmistetta tasoittamaan tilapäisesti keski- vaikeita tai vaikeita otsan pystyjuonteita.

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Silmät	Yleinen	Riippuluomi
	Melko harvinainen	Näkökyvyn heikkeneminen, kuivasilmäisyys, silmien väsyminen
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Kulmakarvojen laskeutuminen, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihasseikkous, lihasspasmi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Pistoskohdan reaktiot (esim. mustelmat, turvotus, kutina, kipu, epämukavuus, hematooma, yliherkkyys ja kuumotus)

Taulukko 3: Keski- vaikeat tai vaikeat ulompien silmäkulmien juonteet

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin potilailla, joille annettiin Relfydess-valmistetta tasoittamaan tilapäisesti keski- vaikeita tai vaikeita ulompien silmäkulmien juonteita.

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Silmät	Melko harvinainen	Kuivasilmäisyys, silmien väsyminen, silmäluomen turvotus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihasseikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Pistoskohdan reaktiot (esim. punoitus, kipu ja mustelmat)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Liian suurten annosten käyttäminen voi aiheuttaa etäällä antokohdasta ilmenevän ja syvällisen hermo-lihashalvauksen, johon liittyy monenlaisia oireita. Hengityksen tukeminen voi olla tarpeen, jos hengitysilhakset halvaantuvat liian suurten annosten käytön seurauksena. Yliannostuksen yhteydessä potilasta on seurattava lääketieteellisesti useiden viikkojen ajan liiallisen lihasheikkouden tai lihashalvauksen oireiden ja löydösten varalta. Oireenmukainen hoito voi olla tarpeen.

Yliannostuksen oireet eivät välttämättä ilmene heti pistoksen jälkeen.

Sairaalahoitoon ottamista on harkittava, jos potilaalla on botuliinitoksiinin yliannostuksen oireita (esim. seuraavien yhdistelmä: lihasheikkous, riippuluomi, kahtena näkeminen, nielemis- ja puhehäiriöitä tai hengitysilhasten halvaus).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit
ATC-koodi: M03AX01

Vaikutusmekanismi

Tyyppin A botuliinitoksiinin ensisijainen farmakodynaaminen vaikutus on hoidetun lihaksen kemiallinen denervatio, josta aiheutuu usean lihaksen aktiopotentialin mitattavissa oleva pieneneminen. Tämä aiheuttaa lihastoiminnan paikallista vähenemistä.

Lihakseen pistettäessä toksiini aiheuttaa kyseisen lihaksen halvaantumisen, mikä vähentää tilapäisesti lihastoimintaa. Vaikutus kestää pitkään, kunnes hermo-lihasliitoksen toiminta on palautunut ja lihastoiminta palautuu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Jäljempänä esitetään tiedot vaiheen III lumekontroloitujen READY-1-, READY-2- ja READY-3-tutkimusten tuloksista. Yhteensä 1 012:ta potilasta hoidettiin kolmessa keskeisessä tutkimuksessa, joissa 806 potilasta sai Relfydess-hoitoa ja 206 potilasta sai lumelääkettä. Avoimeen pitkäaikaista turvallisuutta koskeneeseen tutkimukseen (READY-4) osallistui lisäksi 902 potilasta, jotka saivat Relfydess-hoitoa. Kaikissa vaiheen III tutkimuksissa yhteensä 1 708:aa tutkittavaa hoidettiin Relfydess-valmisteella.

Vaikutuksen raportoitiin alkaneen yhden päivän kuluessa enintään 39 %:lla potilaista otsan pystyjuonteiden hoidossa ja 34 %:lla potilaista ulompien silmäkulmien juonteiden hoidossa. Vaikutuksen alkamiseen kuluneen ajan mediaani oli 2–3 päivää. Hoidon tehon kestoksi on osoitettu 6 kuukautta, ja enintään 75 %:lla potilaista tilanne ei palaa lähtötilanteeseen.

Potilaille, jotka saivat ≥ 50 yksikköä Relfydess-valmistetta, (yhteensä 1 699) tehtiin lääkevasta-ainemääritys lähtötilanteessa ja jokaisen hoitokerran jälkeen. Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että joillakin henkilöillä pienet lääkevasta-ainetitterit ovat mahdollisia hoidon jälkeen; kaikkiaan 1,1 %:lla tutkittavista lääkevasta-ainemäärityksen tulos oli positiivinen. Relfydess-valmisteen immunogeenisuuden voidaan päätellä olevan vähäistä.

Otsan pystyjuonteet (READY-1 ja READY-3)

Kahdessa keskeisessä vaiheen III kaksoissokkoutetussa, lumekontroloidussa monikeskustutkimuksessa 451 potilasta sai hoitoa otsan pystyjuonteisiin suositeltuna 50 yksikön annoksena. READY-1-tutkimuksessa arvioitiin vain otsan pystyjuonteisiin annettua Relfydess-hoitoa. READY-3-tutkimuksessa arvioitiin otsan pystyjuonteisiin ja ulompien silmäkulmien juonteisiin annettua samanaikaista hoitoa.

Ensisijainen teho oli vasteen saaneiden potilaiden osuus, kun vasteen saamisen määritelmänä oli pistemäärä 0 tai 1 otsan pystyjuonteiden vaikeusastetta kuvaavalla neliportaisella GL-ILA-asteikolla (GL-ILA 4-Point Photographic Scale) maksimaalisesti otsaa rypistettäessä. Arviointi tehtiin 1 kuukauden aikapisteessä tehdyllä tutkimuskäynnillä. Suurimmalla osalla tutkittavista sekä Relfydess-ryhmässä (74,5 %) että lumelääkeryhmässä (75,8 %) oli lähtötilanteessa tutkijan arvion mukaan vaikea-asteisia otsan pystyjuonteita. Potilaita, joiden iho oli hoidettavalla alueella tai silmäkuopan ympärillä liian veltoa, ei otettu mukaan tutkimuksiin. Vasteen saaneiden osuus oli yhden kuukauden aikapisteessä tilastollisesti merkitsevästi suurempi ($p < 0,001$) Relfydess-ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (taulukko 4).

Taulukko 4: Tutkijan arvio otsan pystyjuonteiden hoidon onnistumisesta^a (tutkittavien prosenttiosuus ja lukumäärä) yhden kuukauden aikapisteessä^b kaksoissokkoutetuissa, lume-kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa – modifioitu hoitoaikeen mukainen (MITT) potilasjoukko^c

Tutkimus	Relfydess: 50 yksikköä otsan pystyjuonteisiin	Relfydess: 50 yksikköä otsan pystyjuonteisiin ja 60 yksikköä ulompien silmäkulmien juonteisiin	Lumelääke
READY-1, vain otsan pystyjuonteiden hoito	96,3 % N = 199	-	4,5 % N = 67
READY-3 ulompien silmäkulmien juonteiden ja otsan pystyjuonteiden samanaikainen hoito	94,3 % N = 106	96,3 % N = 108	1,8 % N = 55

^a Pistemäärä 0 (olematon) tai 1 (lievä) otsan pystyjuonteiden vaikeusastetta kuvaavalla GL-ILA-asteikolla

^b Päivä 30, ensisijainen tehon päätapahtuma; $p < 0,001$

^c Modifioituu hoitoaikeen mukaiseen (MITT) potilasjoukkoon kuuluivat kaikki satunnaistetut tutkittavat, joille annettiin tutkimusvalmistetta ja jotka analysoitiin satunnaistamismallin mukaisesti. Tutkittavat, joiden valokuviiin ja luokitukseen perustuvat arvioinnit tehtiin yhden kuukauden aikapisteessä etäkäynnillä, suljettiin pois MITT-potilasjoukosta.

READY-1-tutkimuksessa tutkittavien vaste (GL-ILA-asteikon pistemäärä 0 tai 1 maksimaalisesti otsaa rypistettäessä) oli tilastollisesti merkitsevästi parempi Relfydess-hoidolla kuin lumelääkkeellä päivän 7 ja kuuden kuukauden aikapisteen välisenä aikana ($p < 0,001$), kuten taulukossa 5 esitetään.

Taulukko 5: Tutkijan reaaliaikaiseen arvioon perustuva otsan juonteiden vaikeusaste (GL-ILA) READY-1-tutkimuksessa – vasteen saaneiden osuudet^a (%) pistoksen jälkeen, hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko^b

Aikapiste pistoksen jälkeen	Relfydess (N = 223)	Lumelääke (N = 74)
	GL-ILA	GL-ILA
Päivä 7	93,2 %	4,3 %
Päivä 14	96,4 %	6,3 %
Kuukausi 1	96,4 %	4,7 %
Kuukausi 2	92,9 %	8,9 %
Kuukausi 3	73,7 %	7,9 %
Kuukausi 4	53,7 %	6,3 %
Kuukausi 5	39,7 %	6,3 %
Kuukausi 6	23,6 %	1,5 %

^a Määritelmänä otsan pystyjuonteiden vaikeusaste GL-ILA-asteikolla arvioituna 2 (keskivaikea) tai 3 (vaikea) lähtötilanteessa ja 0 (olematon) tai 1 (lievä) tietyllä käynnillä

^b Hoitoaikeen mukaiseen (ITT) potilasjoukkoon kuuluivat kaikki satunnaistetut tutkittavat, joille annettiin tutkimusvalmistetta ja jotka analysoitiin satunnaistamismallin mukaisesti.

Kun READY-3-tutkimuksessa annettiin samanaikaisesti hoitoa otsan juonteisiin ja ulompien silmäkulmien juonteisiin, vaste (GL-ILA-asteikolla arvioituna pistemäärä 0 tai 1 maksimaalisesti otsaa

rypistettäessä) oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi (nimellinen p-arvo < 0,001) Relfydess-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä hoidon jälkeisten kuuden kuukauden ajan.

Ulompien silmäkulmien juonteet (READY-2 ja READY-3)

Kahdessa keskeisessä vaiheen III kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 471 potilasta sai hoitoa ulompien silmäkulmien juonteisiin suositeltuna 60 yksikön annoksina. READY-2-tutkimuksessa arvioitiin vain ulompien silmäkulmien juonteisiin annettua Relfydess-hoitoa. READY-3-tutkimuksessa arvioitiin otsan pystyjuonteisiin ja ulompien silmäkulmien juonteisiin annettua samanaikaista hoitoa.

Ensisijainen teho oli vasteen saaneiden tutkittavien osuus, kun vasteen saamisen määritelmänä oli pistemäärä 0 tai 1 ulompien silmäkulmien juonteiden vaikeusastetta kuvaavalla neliportaisella LCL-ILA-asteikolla (LCL-ILA 4-Point Photographic Scale) maksimaalisesti hymyiltäessä. Arviointi tehtiin 1 kuukauden aikapisteessä tehdyllä tutkimuskäynnillä. Potilaita, joiden iho oli hoidettavalla alueella tai silmäkuopan ympärillä liian veltoa, ei otettu mukaan tutkimukseen. Vasteen saaneiden osuus oli yhden kuukauden aikapisteessä tilastollisesti merkitsevästi suurempi (p < 0,001) Relfydess-ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (taulukko 6).

Taulukko 6: Tutkijan arvio ulompien silmäkulmien juonteiden hoidon onnistumisesta^a (tutkittavien prosenttiosuus ja lukumäärä) yhden kuukauden aikapisteessä^b kaksoissokkoutetuissa, lume kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa – modifioitu hoitoaikkeen mukainen (mITT) potilasjoukko^c

Tutkimus	Relfydess: 60 yksikköä ulompien silmäkulmien juonteisiin	Relfydess: 60 yksikköä ulompien silmäkulmien juonteisiin ja 50 yksikköä otsan pystyjuonteisiin	Lumelääke
READY-2, vain ulompien silmäkulmien juonteiden hoito	87,2 % N = 204	-	11,9 % N = 69
READY-3, ulompien silmäkulmien juonteiden ja otsan pystyjuonteiden samanaikainen hoito	78,1 % N = 117	83,3 % N = 108	19,3 % N = 55

^a Pistemäärä 0 (olematon) tai 1 (lievä) ulompien silmäkulmien juonteiden vaikeusastetta kuvaavalla LCL-ILA-asteikolla

^b Päivä 30, ensisijainen tehon päätetapahtuma; p < 0,001

^c Modifioituu hoitoaikkeen mukaiseen (mITT) potilasjoukkoon kuuluivat kaikki satunnaistetut tutkittavat, joille annettiin tutkimusvalmistetta ja jotka analysoitiin satunnaistamismallin mukaisesti. Tutkittavat, joiden valokuvien ja luokitukseen perustuvat arvioinnit tehtiin yhden kuukauden aikapisteessä etäkäynnillä, suljettiin pois mITT-potilasjoukosta.

READY-2-tutkimuksessa tutkittavien vaste (LCL-ILA-asteikon pistemäärä 0 tai 1 maksimaalisesti hymyiltäessä) oli tilastollisesti merkitsevästi parempi Relfydess-hoidolla kuin lumelääkkeellä päivän 7 ja kuuden kuukauden aikapisteen välisenä aikana (p ≤ 0,002), kuten taulukossa 7 esitetään.

Taulukko 7: Tutkijan reaaliaikaisen arvioon perustuva ulompien silmäkulmien juonteiden vaikeusaste (LCL-ILA) READY-2-tutkimuksessa – vasteen saaneiden osuudet^a (%) pistoksen jälkeen, hoitoaikkeen mukainen (ITT) potilasjoukko^b

Aikapiste pistoksen jälkeen	Relfydess (N = 230)	Lumelääke (N = 73)
	LCL-ILA	LCL-ILA
Päivä 7	82,5 %	8,5 %
Päivä 14	89,7 %	11,4 %
Kuukausi 1	87,5 %	11,8 %
Kuukausi 2	76,3 %	14,3 %
Kuukausi 3	59,8 %	14,9 %

Kuukausi 4	45,7 %	10,9 %
Kuukausi 5	32,1 %	6,2 %
Kuukausi 6	23,3 %	7,2 %

^a Määritelmänä ulompien silmäkulmien juonteiden vaikeusaste LCL-ILA-asteikolla 2 (keskivaikea) tai 3 (vaikea) lähtötilanteessa ja 0 (olematon) tai 1 (lievä) tietyllä käynnillä

^b Hoitoaikeen mukaiseen (ITT) potilasjoukkoon kuuluivat kaikki satunnaistetut tutkittavat, joille annettiin tutkimusvalmistetta ja jotka analysoitiin satunnaistamismallin mukaisesti.

Kun READY-3-tutkimuksessa annettiin samanaikaisesti hoitoa otsan juonteisiin ja ulompien silmäkulmien juonteisiin, vaste (LCL-ILA-asteikolla arvioituna pistemäärä 0 tai 1 maksimaalisesti hymyiltäessä) oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi (nimellinen p-arvo $\leq 0,007$) Relfydess-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä kaikissa muissa hoidon jälkeisissä aikapisteissä paitsi 6 kuukauden kohdalla.

Tutkittavien tyytyväisyys ja psyykinen toimintakyky

Tutkittavien psyykkistä toimintakykyä arvioitiin psyykkistä toimintakykyä kuvaavan FACE-Q™-arvioinnin avulla.

FLTSQ (Facial Line Treatment Satisfaction Questionnaire) -kyselyn avulla arvioitiin tutkittavien tyytyväisyyttä otsan pystyjuonteiden ja/tai ulompien silmäkulmien juonteiden tilanteeseen sekä tutkittavien tyytyväisyyttä saamiinsa hoitoihin.

Psyykkisen toimintakyvyn arviointiin käytetyn FACE-Q™-arvioinnin ja FLTSQ-kyselyn vastaukset osoittivat, että Relfydess-hoitoa saaneiden tutkittavien psyykinen toimintakyky parani ja että he olivat kaikissa hoidon jälkeisissä aikapisteissä tyytyväisempiä saamiinsa hoitoihin ja ulkonäköönsä kuin lumelääkettä saaneet tutkittavat. FACE-Q™-arvioinnin ja FLTSQ-kyselyn osoittama parantunut psyykinen toimintakyky ja tutkittavien tyytyväisyys säilyivät kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Avoim tutkimus (READY-4)

Vaiheen III avoimessa monikeskustutkimuksessa (READY-4) Relfydess-valmistetta annettiin kullakin hoitokerralla enintään 110 yksikköä ja kunkin käyttöaiheen mukaista hoitoa enintään neljä hoitokertaa (yhteensä enintään seitsemän hoitokertaa otsan pystyjuonteisiin ja/tai ulompien silmäkulmien juonteisiin 52 viikon aikana). 175 tutkittavan alaryhmän saatua neljä hoitosykliä otsan pystyjuonteisiin tutkijan viikon 4 aikapisteessä tekemän (tutkittavan maksimaalisesti otsaa rypistäessä) arvion perusteella vasteen saaneiden osuus oli säilynyt toistettujen hoitosykliden ajan 79,4 %:lla hoitosyklissä 1 ja 80,0 %:lla hoitosyklissä 4. Vastaavasti 186 tutkittavan alaryhmässä, joka sai ulompien silmäkulmien juonteisiin hoitoa neljä hoitosykliä, tutkittavan maksimaalisesti hymyillessä tehdyn arvioinnin perusteella vasteen saaneiden osuudet olivat 64,5 % hoitosyklissä 1 ja 60,2 % hoitosyklissä 4.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Relfydess-valmisteen käytöstä maksimaalisen otsan rypistyksen aikana ilmenevien keskivaikeiden tai vaikeiden otsan pystyjuonteiden ja maksimaalisen hymyn aikana ilmenevien ulompien silmäkulmien juonteiden ulkonäön parantamiseksi tilapäisesti kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Relfydess-valmistetta ei oletettavasti ole ääreisveressä mitattavissa olevina pitoisuuksina sen jälkeen, kun sitä on annettu pistoksena lihakseen suositeltuna annoksena. Sen vuoksi farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta, kroonista toksisuutta ja paikallista siedettävyyttä pistoskohdassa koskeneissa tutkimuksissa ei ole kliinisesti merkityksellisillä annostasoilla havaittu epätavallisia paikallisia tai systeemisiä haittavaikutuksia.

Kirjallisuustiedot osoittavat, että botuliinitoksiinien puoliintumisaika veressä on lyhyt ja diffuusio kudoksissa, myös istukan läpi, on vähäistä. Annoksilla, jotka olivat alle selvästi emolle toksisen tason, botuliinitoksiinilla ei ollut haitallisia vaikutuksia kaniinien hedelmällisyyteen tai lisääntymistoimintoihin. Botuliinitoksiinin antaminen päivittäin lihakseen tiineille rotille tai kaniineille organogeneesin aikana pienensi sikiöpainoa ja heikensi luuston luutumista, etenkin käytettäessä suurempia annoksia, joihin liittyi merkittävää toksisuutta emolle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumvetyfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Kaliumkloridi
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
L-tryptofaani
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Avaamattoman injektiopullon voidaan antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi 25 °C:n lämpötilassa ja valolta suojattuna. Relfydess-valmisteen (avaamattoman injektiopullon) säilyvyydeksi on osoitettu enintään 24 tuntia huoneenlämmössä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Pakkaustyyppi/suljin

Tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, bromobutyylitulppa ja alumiininen päällyssinetti, jossa on irti napsautettava polypropeeninen korkki.

Pakkauksen sisältö

Yksi injektiopullo sisältää 150 yksikköä tyypin A botuliinitoksiinia 1,5 ml:ssa liuosta.

Pakkauskoot:

Pakkauksessa on 1 tai 10 injektiopulloa Relfydess 100 yksikköä/ml injektionestettä, liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön Relfydess-valmiste (injektiopullossa tai ruiskussa) on inaktivoitava laimennetulla natriumhypokloriittiliuoksella (0,1 % NaOCl) tai natriumhydroksidiliuoksella (1 % NaOH) heti potilaan hoidon jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

BOTULIINITOKSIININ KÄSITTELYSSÄ ILMENEVIÄ VAARATAPAHTUMIA KOSKEVAT SUOSITUKSET

- Jos valmistetta pääsee vuotamaan tai läikkymään, se on pyyhittävä pois kuivalla, imukykyisellä materiaalilla, joka on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
- Kontaminoituneet pinnat on puhdistettava laimennetulla hypokloriitti- tai natriumhydroksidiliuoksella, minkä jälkeen ne on kuivattava.
- Jos injektiopullo rikkoutuu, toimi edellä kuvatulla tavalla, kerää rikkoutuneet lasinpalaset huolellisesti ja pyyhi valmiste pois. Vältä viiltoja ihoon.
- Jos valmistetta joutuu kosketuksiin ihon kanssa, pese kyseinen alue saippualla ja vedellä.
- Jos valmistetta joutuu kosketuksiin silmien kanssa, huuhtelee silmät huolellisesti runsaalla vedellä tai silmien huuhteluun tarkoitettulla liuoksella.
- Jos valmistetta joutuu kosketuksiin haavan, viillon tai rikkoutuneen ihon kanssa, huuhtelee kyseinen alue huolellisesti runsaalla vedellä ja hakeudu lääkäriin.

Näitä käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä koskevia ohjeita on noudatettava tarkoin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42774

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Relfydess, 100 enheter/ml, injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Botulinumtoxin typ A 100 enheter/ml tillverkat från *Clostridium botulinum*, fritt från komplexa proteiner.

Styrkeenheterna är specifika för Relfydess och är inte utbytbara med andra beredningar av botulinumtoxin.

Varje injektionsflaska innehåller 150 enheter i 1,5 ml lösning.

Hjälpämne med känd effekt

En ml injektionsvätska innehåller 1,1 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Relfydess är avsett för temporär förbättring av utseendet på:

- måttliga till uttalade gläbblaveck vid maximalt rynkad panna
- måttliga till uttalade rynkor i yttre ögonvrån (kråksparkar) som framträder vid maximalt leende ensamt eller i kombination, hos vuxna patienter under 65 år, när dessa rynkor har en viktig psykologisk effekt på patienten.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingsintervallet ska inte vara kortare än var tolfte vecka.

Effekt och säkerhet vid upprepad administrering av denna produkt har inte studerats i mer än 52 veckor.

Den kumulativa dosen måste beaktas om andra produkter med botulinumtoxin används, eller har använts, för att behandla andra indikationer.

Dosering

Styrkeenheterna är specifika för Relfydess och är inte utbytbara med andra beredningar av botulinumtoxin.

Relfydess är bruksfärdigt med en koncentration på 10 enheter per 0,1 ml och ingen beredning krävs.

Tabell 1: Doseringsanvisningar för Relfydess

Behandling(ar)	Total rekommenderad dos	Dos per injektion
Glabellaveck	50 enheter (0,5 ml)	5 injektioner à 10 enheter (0,1 ml): 2 injektioner i <i>korrugator</i> -muskeln på vardera sidan och 1 injektion i <i>procerus</i> -muskeln nära den nasofrontala vinkeln (se figur 1)
Kråksparkar	60 enheter (0,6 ml)	6 injektioner à 10 enheter (0,1 ml): 3 injektioner i <i>orbicularis oculi</i> -muskeln på vardera sidan (se figur 2)
Kombinerad behandling av glabellaveck och kråksparkar	110 enheter (1,1 ml)	Totalt 11 injektioner à 10 enheter (0,1 ml) för både glabellaveck och kråksparkar

Allmän information

Vid utebliven behandlingseffekt eller om effekten minskar efter upprepade injektioner ska alternativa behandlingsmetoder användas. Vid utebliven effekt efter det första behandlingstillfället kan följande tillvägagångssätt övervägas:

- Analys av orsaken till den uteblivna effekten, t.ex. injektion i fel muskel, olämplig injektionsteknik eller bildning av toxinneutraliserande antikroppar.
- Omprövning av relevansen av behandling med botulinumtoxin A.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Relfydess för barn i åldern upp till 18 år har inte fastställts. Användning av Relfydess rekommenderas inte för patienter yngre än 18 år.

Äldre population

Det finns begränsade kliniska fas 3-data för Relfydess hos patienter i åldern 65 år eller äldre.

Administreringssätt

Relfydess ska endast administreras av läkare med relevant kompetens för och specialkunskaper om denna behandling och som har erforderlig utrustning i enlighet med nationella riktlinjer och lagar.

Intramuskulär användning.

Dosering och behandlingsintervall beror på bedömning av den enskilda patientens behandlingsvar, men doseringen ska inte överskrida maximalt tillåtna doser och behandlingsintervallet ska vara minst 12 veckor.

Varje injektionsflaska ska endast användas till en enskild patient vid ett enskilt behandlingstillfälle. All överbliven produkt efter behandlingen ska kasseras.

Aseptisk teknik och standardmetod ska användas för att förhindra korsinfektioner. Anvisningar om hantering och kassering av injektionsflaskorna finns i avsnitt 6.6.

Mediantiden till effektanslag är 2 till 3 dagar. Vissa patienter rapporterar dock effekt inom 1 dag. Behandlingseffekt har visats i 6 månader och 75 % av patienterna återgick inte till baslinjen.

Glabellaveck

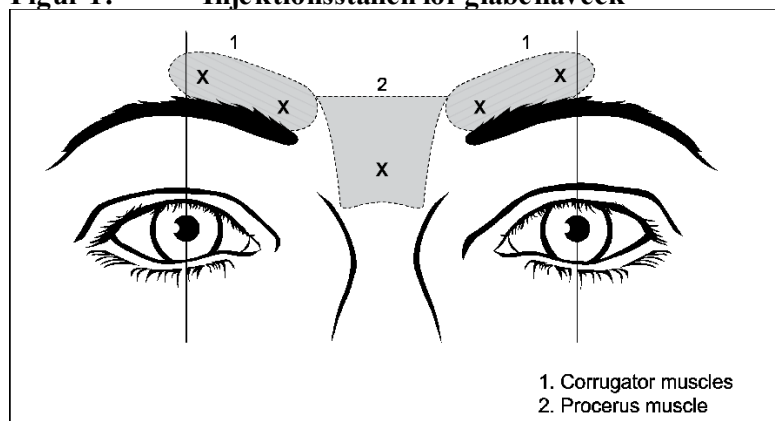
Rekommenderad dos för behandling av glabellaveck hos vuxna är totalt 50 enheter/0,5 ml administrerad som intramuskulära injektioner och lika fördelad (10 enheter/0,1 ml per injektion) på

vart och ett av de 5 intramuskulära injektionsställena (se **figur 1**): 2 injektioner i *corrugator*-muskeln på vardera sidan och 1 injektion i *procerus*-muskeln nära den nasofrontala vinkeln. De anatomiska landmärkena kan identifieras lättare genom palpation och syns tydligast när patienten rynkar pannan maximalt. Före och under injektionen ska tummen eller pekfingeret placeras med ett fast tryck under ögonhålans kant för att förhindra extravasering under denna kant. Nålen ska riktas uppåt och medialt under injektionen.

För att minska risken för blefaroptos ska följande åtgärder vidtas:

- Undvik injektioner nära *levator palpebrae superioris*-muskeln, särskilt hos patienter med större ögonbrynsmuskler
- Laterala injektioner i *corrugator*-muskeln ska placeras minst 1 centimeter ovanför den beniga supraorbitala kanten.
- Säkerställ att rätt dos (volym) injiceras.
- Undvik att injicera närmare än 1 centimeter ovanför ögonbrynets mitt.

Figur 1: Injektionsställena för glabellaveck



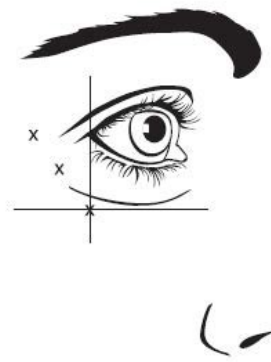
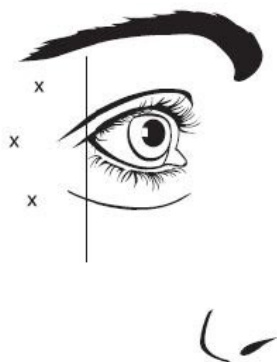
Kråksparkar

Rekommenderad dos för behandling av kråksparkar hos vuxna är totalt 60 enheter/0,6 ml administrerad som intramuskulära injektioner och lika fördelad (10 enheter/0,1 ml per injektion) på vart och ett av de 6 intramuskulära injektionsställena (se **figur 2**): alternativ 1 och alternativ 2): 3 injektioner (30 enheter/0,3 ml) i *orbicularis oculi*-muskeln på vardera sida. Injektionerna ska ges med nålen riktad uppåt och bort från ögat i den laterala *orbicularis oculi*-muskeln. När rynkor i den yttre ögonvrån syns både ovanför och nedanför laterala *kantus*, injicera enligt alternativ 1. När rynkor i den yttre ögonvrån syns främst nedanför laterala *kantus*, injicera enligt alternativ 2.

Figur 2: Injektionsställena för kråksparkar

Alternativ 1: Ovanför och nedanför laterala *kantus*

Alternativ 2: Nedanför laterala *kantus*



De anatomiska landmärkena för kråksparkar identifieras lättare genom palpation och syns tydligast när patienten ler maximalt. För att undvika hängande mungipa och asymmetriskt leende måste försiktighet iaktas så att injektionen inte ges i *zygomaticus major/minor*-musklerna.

Glabellaveck/kråksparkar – kombinerad behandling

När glabellaveck och kråksparkar behandlas samtidigt ska doseringen och administreringen för varje enskild indikation följas för en total dos på 110 enheter/1,1 ml Relfydess.

Rekommenderad dos för behandling av glabellaveck är 50 enheter/0,5 ml (10 enheter/0,1 ml per injektion) i vart och ett av de 5 intramuskulära injektionsställena och för kråksparkar är den totala dosen 60 enheter/0,6 ml (10 enheter/0,1 ml i vart och ett av de 6 intramuskulära injektionsställena).

4.3 Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot någon botulinumtoxin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Infektion vid något av de föreslagna injektionsställena. Myasthenia gravis, Lambert-Eatons syndrom eller amyotrofisk lateralskleros.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Relfydess får inte injiceras i ett blodkärl.

Som gäller för alla intramuskulära injektioner rekommenderas Relfydess inte för patienter med förlängd blödningstid.

Patienter som behandlas med den rekommenderade dosen kan drabbas av uttalad muskelsvaghet.

Varje injektionsflaska med Relfydess får endast användas till en enskild patient vid ett enskilt behandlingstillfälle.

All överbliven produkt måste kasseras enligt anvisningarna i avsnitt 6.6. Särskilda försiktighetsåtgärder måste vidtas för inaktivering och kassering av eventuellt överbliven lösning (se avsnitt 6.6).

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga och/eller omedelbara överkänslighetsreaktioner har rapporterats för botulinumtoxininnehållande produkter och i mycket sällsynta fall kan anafylaktiska reaktioner förekomma (se avsnitt 4.8). Sådana reaktioner inkluderar anafylaxi, serumsjuka, urtikaria, mjukvävnadsödem och dyspné. Därför ska utrustning och läkemedel (däribland adrenalin) som behövs för behandling av anafylaxi finnas till hands. Om en sådan reaktion uppstår ska ytterligare injektion av Relfydess avbrytas och lämplig medicinsk behandling omedelbart sättas in.

Spridning av toxineffekter

Säkerhetsdata efter marknadsintroduktionen av andra godkända botulinumtoxininnehållande produkter tyder på att botulinumtoxinet kan ha verkan (t.ex. diplopi, dimsyn och ptos) även utanför det lokala injektionsstället (se avsnitt 4.8). Dessutom har mycket sällsynta fall av biverkningar som troligen beror på fjärrspridning av toxineffekterna från injektionsstället rapporterats med botulinumtoxin och kan inkludera asteni, generaliserad muskelsvaghet, dysfagi, dysfoni, dysartri, urininkontinens och andningssvårigheter. Dessa symtom överensstämmer med botulinumtoxiners verkningsmekanism och har rapporterats timmar till veckor efter injektion.

Svälj- och andningssvårigheter kan vara livshotande och det finns rapporter om dödsfall relaterade till spridning av toxineffekter. Patienter som redan har svälj- eller andningssvårigheter kan löpa ökad risk för dessa komplikationer. Mer specifikt har mycket sällsynta dödsfall rapporterats efter behandling med botulinumtoxin hos patienter med dysfagi, pneumopati eller signifikant asteni. Relfydess rekommenderas därför inte för sådana patienter.

Patienter eller vårdare ska informeras om att omedelbart söka läkarvård om svälj-, tal- eller andningssvårigheter uppstår.

Befintliga neuromuskulära sjukdomar

Relfydess ska användas med försiktighet till patienter med risk eller klinisk evidens för påtagligt defekt neuromuskulär transmission. Dessa patienter kan vara känsligare för substanser som botulinumtoxin och uttalad muskelsvaghet (inklusive systemiska effekter i form av svår dysfagi och försämrad andningsförmåga) kan uppstå efter behandling. I några av dessa fall har dysfagin varat i flera månader och krävt inläggning av gastrisk sond.

Redan befintliga tillstånd på injektionsstället

Försiktighet ska iaktas när Relfydess används vid förekomst av inflammation vid det/de föreslagna injektionsstället/injektionsställena eller när uttalad svaghet eller atrofi föreligger i målmusklerna. Försiktighet ska iaktas när Relfydess används för behandling av patienter med påtaglig ansiktsasymmetri, ptos, uttalad hudslapphet (t.ex. dermatokalasis, se avsnitt 5.1), djupa hudärr eller tjock, talgrik hud.

Oftalmiska biverkningar

Torra ögon, minskad tårproduktion, minskad blinkning och påverkan på hornhinnan kan förekomma vid användning av botulinumtoxiner. Överväg att remittera till ögonläkare vid långvariga symtom på torra ögon (t.ex. ögonirritation, ljuskänslighet eller synförändringar). Ökad tårbildning kan förekomma vid användning av botulinumtoxiner.

Muskelatrofi

Muskelatrofi förväntas efter upprepad behandling med botulinumtoxin sekundärt till slapp paralys av de behandlade musklerna.

Antikroppsbildning

Injektioner med kortare intervall eller av högre doser kan öka risken för bildning av neutraliserande antikroppar mot botulinumtoxin. Kliniskt kan bildningen av neutraliserande antikroppar minska effekten av efterföljande behandling.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Innehåll av kalium och natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per injektionsflaska med 150 enheter, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska med 150 enheter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Innehåll av polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 1,6 mg polysorbat 80 per injektionsflaska med 150 enheter, vilket motsvarar 1,1 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig behandling med Relfydess och aminoglykosider eller andra substanser som påverkar den neuromuskulära transmissionen (t.ex. behandling med kurareliknande substanser eller andra botulinumtoxininnehållande produkter på andra lokalisationer) ska endast användas med försiktighet eftersom effekten av botulinumtoxin kan förstärkas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av botulinumtoxin typ A hos gravida kvinnor. Data från djurstudier tyder inte på några andra direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter än att höga doser orsakar maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Relydness ska inte användas under graviditet eller ges till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om Relydness utsöndras i bröstmjolk. Utsöndringen av Relydness i mjolk har inte studerats hos djur. Relydness ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data som undersöker effekten av Relydness på fertiliteten. Djuurstudier har inte givit någon evidens för direkta effekter av botulinumtoxin typ A på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Andra botulinumtoxiner har rapporterats ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och/eller använda maskiner. Användning av Relydness medför en potentiell risk kopplad till lokaliserad muskelsvaghet och synstörningar som tillfälligt kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Merparten av de biverkningar som rapporterades i samtliga placebokontrollerade studier i utvecklingsprogrammet efter en behandling med Relydness hos försökspersoner som fått ≥ 50 enheter var av lindrig till måttlig svårighetsgrad. De oftast rapporterade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället och huvudvärk, som förekom hos cirka 7 % respektive 5 % av försökspersonerna. I allmänhet uppkom biverkningar av behandlingen/injektionstekniken inom den första månaden efter injektionen och var övergående.

När glabellaveck och kråksparkar behandlades samtidigt, var arten och frekvensen av biverkningarna jämförbara med vad som sågs när patienter behandlades för endera av indikationerna.

Tabell över biverkningar

Biverkningsfrekvensen klassificeras enligt följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Måttliga till uttalade glabellaveck

Följande biverkningar sågs hos patienter som administrerades Relfydess för temporär förbättring av utseendet på måttliga till uttalade glabellaveck.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Ögon	Vanliga	Ögonlocksptos
	Mindre vanliga	Synnedstättning, torra ögon, astenopi
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Ögonbrynsptos, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelsvagheter, muskelspasm
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället (t.ex. blåmärken, svullnad, klåda, smärta, obehag, hematom, överkänslighet och värme).

Tabell 3: Måttliga till uttalade kråksparkar

Följande biverkningar sågs hos patienter som administrerades Relfydess för temporär förbättring av utseendet på måttliga till uttalade kråksparkar.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Ögon	Mindre vanliga	Torra ögon, astenopi, svullna ögonlock
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelsvagheter
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället (t.ex. erytem, smärta och blåmärken)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser kan orsaka uttalad neuromuskulär paralyt på avstånd från injektionsstället med en rad olika symtom. Andningsstöd kan krävas om överdosering orsakar paralyt av andningsmuskler. I händelse av överdosering ska patienten övervakas medicinskt i flera veckor för tecken och/eller symtom på uttalad muskelsvagheter eller muskelparalyt. Symtomatisk behandling kan krävas.

Symtom på överdosering kanske inte uppträder omedelbart efter injektionen.

Inläggning på sjukhus ska övervägas för patienter med symtom på överdosering av botulinumtoxin (t.ex. en kombination av muskelsvagheter, ptos, diplopi, svälj- och talstörningar, eller pares av andningsmuskler).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappande medel, perifert verkande
ATC-kod: M03AX01

Verkningsmekanism

Den primära farmakodynamiska effekten av botulinumtoxin typ A är kemisk denivering av den behandlade muskeln, vilket leder till en mätbar minskning av den sammansatta aktionspotentialen i muskeln. Detta orsakar lokaliserad minskning av muskelaktiviteten.

Intramuskulärt injicerat inducerar toxinet parolys av den påverkade muskeln, vilket temporärt minskar muskelaktiviteten. Effekten varar under längre perioder tills den neuromuskulära förbindelsen har återhämtat sig och muskelaktiviteten återkommer.

Klinisk effekt och säkerhet

De data som beskrivs nedan speglar resultaten i de placebokontrollerade fas 3-studierna READY-1, READY-2 och READY-3. Totalt 1 012 patienter behandlades i 3 pivotala prövningar, i vilka 806 patienter fick Relfydess och 206 patienter fick placebo. Ytterligare 902 Relfydess-behandlade patienter deltog i en öppen, långvarig säkerhetsstudie (READY-4). Sammantaget behandlades 1 708 patienter med Relfydess i fas 3-studierna.

Effektanslag rapporterades inom 1 dag (upp till 39 % för glabellaveck och 34 % för kråksparkar) med en mediantid till anslag på 2 till 3 dagar. Behandlingseffekt har visats i 6 månader och 75 % av patienterna återgick inte till baslinjen.

Patienter som fick ≥ 50 enheter Relfydess (totalt 1 699) testades för bildning av antikroppar mot läkemedlet (ADA) vid baslinjen och efter varje behandling. Kliniska data tyder på potential för låg ADA-titer hos vissa individer efter behandling. Totalt var 1,1 % av studiedeltagarna positiva i ADA-test. Därmed kan slutsatsen dras att Relfydess har låg immunogenitet.

Glabellaveck (READY-1 och READY-3)

I två pivotala dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier i fas 3 behandlades 451 patienter för glabellaveck med den rekommenderade dosen 50 enheter. READY-1 utvärderade endast Relfydess-behandling av glabellaveck; READY-3 utvärderade samtidig behandling av glabellaveck och kråksparkar.

Primärt effektmått var andelen med behandlingssvar, definierat som 0 eller 1 poäng för svårighetsgraden av glabellaveck på skalan GL-ILA 4-Point Photographic Scale vid maximalt rynkad panna vid besöket månad 1. Flertalet av försökspersonerna i både Relfydess- och placebogrupperna hade uttalade glabellaveck vid baslinjen enligt prövarens bedömning (74,5 % respektive 75,8 %). Patienter med uttalad hudslapphet i behandlingsområdet eller det periorbitala området uteslöts från studierna. Andelen med behandlingssvar var statistiskt signifikant större ($p < 0,001$) i Relfydessgruppen än i placebogrupperna vid 1 månad (tabell 4).

Tabell 4: Prövarens bedömning av framgången med behandling av glabellaveck^a (procentandel och antal försökspersoner) efter 1 månad^b i dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier, mITT-population^c

Studie	Relydness 50 enheter glabellaveck	Relydness 50 enheter glabellaveck och 60 enheter kråksparkar	Placebo
READY-1, endast glabellaveck	96,3 % N = 199	-	4,5% N = 67
READY-3, glabellaveck och kråksparkar	94,3 % N = 106	96,3% N = 108	1,8 % N = 55

^a uppnådde 0 (ingen) eller 1 (mild) poäng för svårighetsgrad på GL-ILA

^b Dag 30 primärt effektmått; $p < 0,001$

^c Den modifierade intention-to-treat-(mITT)-populationen inkluderade alla försökspersoner som randomiserades, dispenserades studieprodukten och analyserades enligt randomiseringsschemat. Försökspersoner med bedömning baserad på fotografi och kategoriskala månad 1 via distansbesök utesluts från mITT-populationen

För försökspersoner i READY-1 var andelen svar (0 eller 1 på GL-ILA vid maximalt rynkad panna) statistiskt signifikant större i Relydness-gruppen än i placebogrupperna från dag 7 till och med 6 månader ($p < 0,001$) såsom visas i tabell 5.

Tabell 5: READY-1 Prövarens livebedömning (ILA) av glabellavecks svårighetsgrad – svarsfrekvenser^a (%) efter injektion, ITT-population^b

Tidpunkt efter injektion	Relydness (N=223)	Placebo (N=74)
	GL-ILA	GL-ILA
Dag 7	93,2 %	4,3%
Dag 14	96,4%	6,3%
Månad 1	96,4%	4,7%
Månad 2	92,9%	8,9%
Månad 3	73,7%	7,9%
Månad 4	53,7%	6,3%
Månad 5	39,7%	6,3%
Månad 6	23,6%	1,5%

^a Definierat som glabellaveck av svårighetsgrad 2 (måttlig) eller 3 (svår) vid baslinjen och 0 (ingen) eller 1 (lindrig) vid ett givet besök enligt bedömning med svårighetsskalan GL-ILA

^b Intention-to-treat-(ITT)-populationen inkluderade alla försökspersoner som randomiserades och dispenserades studieprodukten och analyserades enligt randomiseringsschemat

Vid samtidig behandling av glabellaveck och kråksparkar var andelen behandlingssvar (0 eller 1 på GL-ILA vid maximalt rynkad panna) under 6-månadersperioden efter behandlingstillfället signifikant större (nominellt $p < 0,001$) i den grupp som behandlades med Relydness för glabellaveck och kråksparkar än i den grupp som behandlades med placebo för glabellaveck och kråksparkar.

Kråksparkar (READY-2 och READY-3)

I två pivotala dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier i fas 3 behandlades 471 patienter för kråksparkar med den rekommenderade dosen 60 enheter. READY-2 utvärderade endast Relydness-behandling av kråksparkar; READY-3 utvärderade samtidig behandling av glabellaveck och kråksparkar.

Primärt effektmått var andelen försökspersoner med behandlingssvar, definierat som 0 eller 1 poäng för kråksparkars svårighetsgrad på skalan LCL-ILA 4-Point Photographic Scale (LCL-Investigator Live Assessment) vid maximalt leende vid besöket månad 1. Patienter med uttalad hudslapphet i behandlingsområdet eller det periorbitala området uteslöts från studierna. Andelen med behandlingssvar var statistiskt signifikant större ($p < 0,001$) i Relydness-gruppen än i placebogrupperna vid 1 månad (tabell 6).

Tabell 6: Prövarens bedömning av framgången med behandling av kråksparkar^a (procentandel och antal försökspersoner) efter 1 månad^b i dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier, mITT-population^c

Studie	Relfydess 60 enheter för kråksparkar	Relfydess 60 enheter för kråksparkar och 50 enheter för glabellaveck	Placebo
READY-2, endast kråksparkar	87,2% N = 204	-	11,9% N = 69
READY-3, kråksparkar och glabellaveck	78,1% N = 117	83,3% N = 108	19,3% N = 55

^a uppnådde 0 (ingen) eller 1 (mild) poäng för svårighetsgrad av kråksparkar på LCL-ILA

^b Dag 30 primärt effektmått; $p < 0,001$

^c Den modifierade intention-to-treat-(mITT)-populationen inkluderade alla försökspersoner som randomiserades, dispenserades studieprodukten och analyserades enligt randomiseringsschemat. Försökspersoner med bedömning baserad på fotografi och kategoriskala månad 1 via distansbesök utesluts från mITT-populationen

För försökspersoner i READY-2 var andelen behandlingsvar (0 eller 1 på LCL-ILA vid maximalt leende) statistiskt signifikant större i Relfydess-gruppen än i placebogruppen från dag 7 till och med 6 månader ($p < 0,002$) såsom visas i tabell 7.

Tabell 7: READY-2 Prövarens livebedömning (ILA) av kråksparkars svårighetsgrad – svarsfrekvenser^a (%) efter injektion, ITT-population^b

Tidpunkt efter injektion	Relfydess (N=230)	Placebo (N=73)
	LCL-ILA	LCL-ILA
Dag 7	82,5%	8,5%
Dag 14	89,7%	11,4%
Månad 1	87,5%	11,8%
Månad 2	76,3%	14,3%
Månad 3	59,8%	14,9%
Månad 4	45,7%	10,9%
Månad 5	32,1%	6,2%
Månad 6	23,3%	7,2%

^a Definierat som kråksparkar av svårighetsgrad 2 (måttlig) eller 3 (svår) vid baslinjen och 0 (ingen) eller 1 (lindrig) vid ett givet besök enligt bedömning med svårighetsskalan LCL-ILA

^b Intention-to-treat-(ITT)-populationen inkluderade alla försökspersoner som randomiserades, dispenserades studieprodukten och analyserades enligt randomiseringsschemat

Vid samtidig behandling av kråksparkar och glabellaveck var andelen behandlingsvar (0 eller 1 på LCL-ILA vid maximalt leende under 6-månadersperioden efter behandlingstillfället signifikant större (nominellt $p < 0,007$) i den grupp som behandlades med Relfydess för glabellaveck och kråksparkar än i den grupp som behandlades med placebo för glabellaveck och kråksparkar.

Försökspersonernas nöjdhet och psykologiska funktionsförmåga

Försökspersonernas psykologiska funktionsförmåga observerades med användning av den psykologiska funktionsskalan FACE-Q™.

FLTSQ-skalan (Facial Line Treatment Satisfaction Questionnaire) användes för att observera försökspersonernas nöjdhet med glabellavecks och/eller kråksparkars utseende och även för att observera försökspersonernas nöjdhet med behandlingen.

Svaren på FACE-Q™-skalan för psykologisk funktion och FLTSQ-skalan visade att Relfydess-behandlade försökspersoners psykologiska funktionsförmåga hade förbättrats och att de var mer nöjda med behandlingen och sitt utseende än de placebobehandlade försökspersonerna vid samtliga tidpunkter efter behandling. Enligt bedömning med FACE-Q™ och FLTSQ kvarstod den positiva

effekten på den psykologiska funktionsförmågan och försökspersonernas nöjdhet i 6 månader efter behandlingen.

Öppen studie (READY-4)

I den öppna multicenterstudien READY-4 i fas 3 administrerades Relfydess i upp till 110 enheter per behandling och upp till 4 behandlingar för varje indikation (upp till sammanlagt 7 behandlingar av glabellaveck och/eller kråksparkar under 52 veckor). De av prövaren fastställda svarsfrekvenserna vecka 4 bibehölls över upprepade cykler för glabellaveck vid maximalt rynkad panna i subgruppen på 175 försökspersoner som fick 4 behandlingscykler (79,4 % i behandlingscykel 1 och 80,0 % i behandlingscykel 4). Motsvarande svarsfrekvenser hos 186 försökspersoner som fick 4 behandlingscykler för kråksparkar vid maximalt leende var 64,5 % i behandlingscykel 1 och 60,2 % i behandlingscykel 4.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Relfydess för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling för att temporärt förbättra utseendet på måttliga till uttalade glabellaveck vid maximalt rynkad panna och kråksparkar vid maximalt leende (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Relfydess förväntas inte förekomma i mätbara nivåer i perifert blod efter intramuskulär injektion av den rekommenderade dosen. Därför har inga farmakokinetiska studier utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

Studier av akut toxicitet, kronisk toxicitet och lokal tolerans vid injektionsstället visade inga ovanliga lokala eller systemiska biverkningar vid kliniskt relevanta dosnivåer.

Data från litteraturen tyder på att botulinumtoxiner har kort halveringstid i blod och begränsad vävnadsdiffusion, inklusive till placenta. Vid doser som inte orsakade märkbar parental toxicitet hade botulinumtoxin inte några negativa effekter på fertiliteten eller reproduktiv funktionsförmåga hos kaniner. Daglig intramuskulär administrering av botulinumtoxin till dräktiga råttor eller kaniner under organogenesen resulterade i minskad fostervikt och minskad skeletal ossifiering, särskilt vid höga doser associerade med signifikant maternell toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumvätefosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Kaliumklorid
Natriumklorid
Polysorbat 80
L-tryptofan
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Öppnad injektionsflaska kan få uppnå rumstemperatur vid 25 °C skyddad mot ljus. Relfydess stabilitet (öppnad injektionsflaska) har visats i upp till 24 timmar vid rumstemperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ av behållare/förslutning

Injektionsflaska av typ I-glas, brombutylpropp och aluminiumförsegling med snäpplock av polypropylen.

Behållarens innehåll

Varje injektionsflaska innehåller 150 enheter botulinumtoxin typ A i 1,5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar:

Förpackning innehållande 1 eller 10 injektionsflaskor Relfydess, 100 enheter/ml, injektionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Omedelbart efter behandling av patienten ska eventuellt överblivet Relfydess, som kan finnas i injektionsflaskan eller sprutan, inaktiveras med spädd natriumhypokloritlösning (0,1 % NaOCl) eller natriumhydroxidlösning (1 % NaOH).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

REKOMMENDATIONER I HÄNDELSE AV EN INCIDENT UNDER HANTERING AV BOTULINUMTOXIN

- Allt spill av produkten måste torkas upp med torrt absorberande material. Materialet ska kasseras enligt gällande anvisningar.
- Kontaminerade ytor ska rengöras med spädd hypoklorit- eller natriumhydroxidlösning och sedan torkas.
- Om en injektionsflaska går sönder, följ ovanstående anvisningar noga och samla omsorgsfullt upp alla glasbitar och torka upp produkten utan att orsaka skärsår i huden.
- Om produkten kommer i kontakt med huden: tvätta det berörda området med tvål och vatten.
- Om produkten kommer i kontakt med ögon: skölj noga med rikligt med vatten eller en oftalmisk ögontvättlösning.
- Om produkten kommer i kontakt med sår, skärsår eller hudskada: skölj noga med rikligt med vatten och sök vård.

Dessa anvisningar för hantering och kassering ska följas strikt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42774

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.10.2024