

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alluzience, 200 Speywood-enheter/ml, injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Clostridium botulinum toxin typ A-hemagglutinin-komplex 200 Speywood-enheter/ml.

Botulinumtoxin-enheter är inte utbytbara produkter emellan. Doser som rekommenderas för Speywood-enheter skiljer sig från andra botulinumtoxinpreparat.
En injektionsflaska innehåller 125 Speywood-enheter i 0,625 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alluzience är indicerat för tillfällig förbättring av måttliga till uttalade glabellaveck (vertikala rynkor mellan ögonbrynen), som uppkommer när man rynkar pannan hos vuxna patienter under 65 års ålder, i de fall rynkorna har en betydande psykologisk påverkan på patienten.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Enheterna för botulinumtoxin är olika beroende på läkemedel. Botulinumtoxin-enheter är inte utbytbara produkter emellan. Doser som rekommenderas för Speywood-enheter skiljer sig från andra botulinumtoxinpreparat.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Alluzience för barn upp till 18 års ålder har inte fastställts. Alluzience ska inte användas av patienter under 18 år.

Administreringssätt

Alluzience ska endast ges av en läkare med lämpliga kvalifikationer och kunskap om denna behandling, och som har den utrustning som behövs.

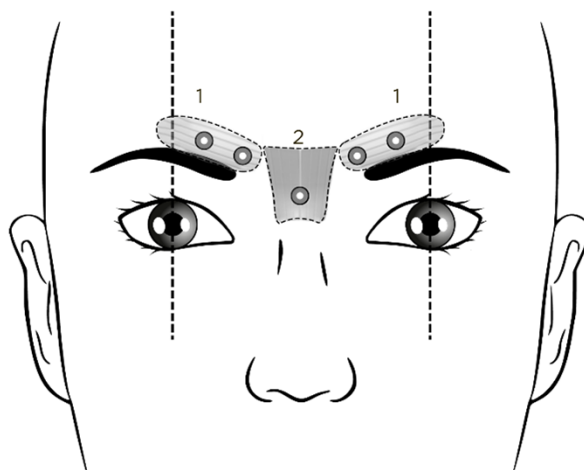
En injektionsflaska av Alluzience ska endast användas till en patientbehandling vid ett behandlingstillfälle. Avlägsna eventuellt smink och desinficera huden med ett lokalantiseptikum före administrering.

De intramuskulära injektionerna ska utföras med en steril nål i passande storlek.

Doserings- och behandlingsintervallen bestäms efter bedömning av patientens individuella respons.

Mediantiden till insättande av effekt, som rapporterades subjektivt av patienter, var 3 dagar (majoriteten av patienter rapporterade en effekt inom 2 till 3 dagar, med några patienter som rapporterade en effekt inom 24 timmar). Effekt har visats upp till 6 månader efter injektionstillfället. Behandlingsintervallen skall inte vara tätare än 3 månader.

Rekommenderade injektionspunkter för glabellaveck visas nedan:



1. Korrugatormuskeln
2. Procerusmuskeln

Instruktioner för administrering:

Rekommenderad dos är 0,25 ml lösning (50 Speywood-enheter) uppdelat på 5 injektionsställen, 0,05 ml lösning (10 Speywood-enheter) som administreras intramuskulärt i vart och ett av de 5 injektionspunkterna: 2 injektioner i varje *korrugatormuskel* och en i *procerusmuskeln* nära den nasofrontala vinkeln. De anatomiska orienteringspunkterna är lättare att identifiera om de palperas och observeras vid maximal rynkning av pannan. Före injektion placeras tummen eller pekfingeret med ett fast tryck under kanten av ögonhålan för att undvika extravasering under ögonhålskanten. Nåls fasade kant ska riktas uppåt och medialt under injektionen. För att minska risken för ptos, ska injektioner nära muskeln *levator palpebrae superioris* undvikas, särskilt hos patienter med stora muskler som sänker ögonbrynen (*depressor supercilii*). Injektioner ska placeras centralt i *korrugatormuskeln*, minst 1 cm ovanför ögonhåls kant.

Generell information

Vid behandlingssvikt eller om effekten avtar efter upprepade injektioner bör alternativa behandlingsmetoder användas. Vid behandlingssvikt efter den första behandlingen, bör följande åtgärder övervägas:

- analys av orsakerna till misslyckandet, t.ex. injektion i fel muskler, felaktig injektionsteknik och bildning av toxinneutraliserande antikroppar
- förnyad bedömning av lämpligheten att behandla med botulinumtoxin typ A.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vid infektion på det planerade injektionsstället;

Vid myastenia gravis, Eaton-Lamberts syndrom eller amyotrofisk lateralskleros.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas för att säkerställa att Alluzience inte injiceras i ett blodkärl.

Injektion med Alluzience rekommenderas inte till patienter som har dysfagi eller aspiration i anamnesen. Biverkningsreaktioner med möjligt samband till spridning av toxinets effekter till ställen långt bort från administreringsstället har i mycket sällsynta fall rapporterats med botulinumtoxin. Svälj- och andningssvårigheter är allvarliga och kan leda till döden.

Mycket sällsynta dödsfall har rapporterats, ibland i samband med dysfagi, pneumopati (inklusive men inte begränsat till dyspné, andningssvikt, andningsstopp) och/eller hos patienter med signifikant asteni, efter behandling med botulinumtoxin A eller B.

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

Alluzience ska användas med försiktighet till patienter med risk för, eller kliniska tecken på, markant nedsatt neuromuskulär transmission. Dessa patienter kan ha ökad känslighet för medel som botulinumtoxin, och kraftig muskelsvaghet kan uppstå efter behandling.

Det är viktigt att studera patientens ansiktsanatom i före administrering av Alluzience. Ansiktsasymmetri, ptos, kraftig dermatokalasis, ärrbildning och förändringar av denna anatomi, till följd av tidigare kirurgiska ingrepp, ska beaktas.

Torra ögon har rapporterats vid behandling med Alluzience i periokulära områden (se avsnitt 4.8). Det är viktigt att denna biverkning uppmärksammas då torra ögon kan predisponera för corneaskada. Skyddande droppar, salva, täckande skydd för ögat eller andra åtgärder kan behövas för att förhindra hornhinnesjukdomar.

Rekommenderad dos och administreringsfrekvens för Alluzience får inte överskridas.

Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan få uttalad muskelsvaghet.

Försiktighet bör iakttas om Alluzience används på injektionsställen med pågående inflammation eller när uttalad svaghet eller atrofi föreligger i den utvalda muskeln. Fall av muskelatrofi har rapporterats efter behandling med botulinumtoxin (se avsnitt 4.8).

På samma sätt som med andra intramuskulära injektioner, bör inte Alluzience användas till patienter med förlängd blödningstid.

Varje Alluzience injektionsflaska får endast användas till en patientbehandling vid ett behandlingsstillfälle.

Rester av oanvänd produkt måste kasseras enligt beskrivning i avsnitt 6.6. Särskilda försiktighetsåtgärder ska vidtas vid inaktivering och kassering av återstående oanvänd lösning (se avsnitt 6.6).

Bildning av antikroppar

Injektioner med tätare intervall eller i högre doser kan öka risken för bildning av neutraliserande antikroppar mot botulinumtoxin. Bildningen av neutraliserande antikroppar kan kliniskt minska effekten av efterföljande behandling.

Spårbarhet

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

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 125 enheter injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med Alluzience och aminoglykosider eller andra medel som interfererar med neuromuskulär transmission (t.ex. kurareliknande medel) ska endast användas med försiktighet, eftersom effekten av botulinumtoxin kan potentiëras.

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsade data från behandling av gravida kvinnor med botulinumtoxin typ A. Djurstudier har inte gett några indikationer på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd ska Alluzience inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt huruvida Alluzience passerar över i bröstmjolk. Alluzience ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns ingen klinisk dokumentation där effekten av Alluzience på fertiliteten har undersökts. Det finns inget stöd från djurstudier att Alluzience skulle ha någon effekt på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alluzience har en liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det finns en potentiell risk för begränsad muskelsvaghet eller synstörningar i samband med användning av detta läkemedel, vilket tillfälligt kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Majoriteten av biverkningarna som rapporterades med Alluzience i kliniska prövningar var av mild till måttlig svårighetsgrad och reversibla. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var huvudvärk och reaktioner på injektionsstället. Incidensen av biverkningar tenderade att minska vid upprepade behandlingar.

Biverkningar som är relaterade till spridning av toxinets effekter till områden långt från administreringsstället har i mycket sällsynta fall rapporterats för botulinumtoxin (kraftig muskelsvaghet, dysfagi, aspirationspneumoni med fatal utgång i vissa fall) (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna från de pivotala placebokontrollerade kliniska prövningarna med Alluzience samt de pivotala placebokontrollerade studierna av pulverformulering med samma aktiva substans presenteras enligt primär klassificering av organsystem för varje rekommenderad term i MedDRA (tabell 1).

Tabell över sammanfattning av biverkningar

Biverkningsfrekvensen klassificeras på följande sätt:

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

Tabell 1: Biverkningar som observerades i kliniska studier

Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Huvudvärk <u>Vanliga</u> Ansiktspares*
------------------------------------	---

	<u>Mindre vanliga</u> Yrsel*
Ögon	<u>Vanliga</u> Ögonlocksptos, ögonlocksödem, ögonbrynsptos, torra ögon, ökad tårproduktion, astenopi*, muskelryckningar (ryckningar i musklerna runt ögat)* <u>Mindre vanliga</u> Ögonlocksryckningar, synnedsättning*, dimsyn*, diplopi* <u>Sällsynta</u> Störning av ögonrörelserna*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Reaktioner vid injektionsstället (periorbitalt hematoma, hematoma, blåmärke, smärta, parestesi, erytem, svullnad, pruritus, ödem*, utslag*, irritation*, obehag*, stickningar*), asteni*, trötthet*, influensaliknande sjukdom*
Immunsystemet	<u>Mindre vanliga</u> Överkänslighet (ögonallergi, överkänslighet, utslag)
Hud och subkutan vävnad	<u>Mindre vanliga</u> Utslag*, pruritus* <u>Sällsynta</u> Urtikaria*

*ytterligare biverkningar som endast observerats med pulverformulering av samma aktiva substans i kliniska prövningar

Erfarenhet efter godkännandet för försäljning

<u>Organsystem</u>	<u>Biverkningar</u>	<u>Frekvens</u>
Centrala och perifera nervsystemet	Hypoestesi	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelatrofi	Ingen känd frekvens

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

För höga doser av botulinumtoxin kan ge neuromuskulär svaghet med många olika symtom. Andningsstöd kan behövas i de fall då för höga doser orsakar paralys av andningsmusklerna. Vid överdosering ska patienten övervakas medicinskt med avseende på symtom på kraftig muskelsvaghet eller muskelparalys. Symtomatisk behandling kan bli nödvändig.

Symtom på överdosering kanske inte visar sig omedelbart efter injektion.

Inläggning på sjukhus bör övervägas för patienter med symtom på förgiftning av botulinumtoxin (t.ex. en kombination av muskelsvaghet, ptos, diplopi, svälj- och talsvårigheter eller pares av andningsmusklerna).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Den primära farmakodynamiska effekten av botulinumtoxin A är kemisk denervering av den behandlade muskeln, vilket medför en mätbar minskning av den samlade muskulära aktionspotentialen. Detta orsakar en lokal reduktion av muskelaktiviteten.

Botulinumtoxin typ A är ett muskelavslappnande medel som tillfälligt försvagar muskelaktiviteten. Efter injektion, verkar Botulinumtoxin typ A genom att blockera transporten av neurotransmittorn acetylkinolin över den neuromuskulära förbindelsepunkten, som ligger mellan nervändan och muskelfibern. Verknings sättet innefattar fyra huvudsteg som alla måste fungera felfritt för att uppnå avsedd effekt. Åtgärden leder till att förhindra kontraktion i de avsedda musklerna. Effekten består tills återhämtning har skett och muskelaktiviteten återvänder.

Klinisk effekt och säkerhet

En poolad totalsumma av 372 patienter med måttliga till uttalade glabellaveck behandlades i 2 pivotala studier, 250 med rekommenderad dos på 50 Speywood-enheter, och 122 med placebo.

Majoriteten av patienter rapporterade subjektivt en effekt inom 2 till 3 dagar, inklusive 23% av patienterna inom 1 dag.

Andelen som svarade på behandlingen, enligt prövningsledarens bedömning, var signifikant högre för patienter som behandlades med Alluzience jämfört med placebo 1 månad efter injektion (primärt effektmått), liksom vid alla övriga tidpunkter från 8 dagar upp till 6 månader (Tabell 2).

Tabell 2: Prövningsledarens direktbedömning vid maximal rynkning av pannan – Andel som svarade på behandlingen (%) vid olika tidpunkter

Besök efter injektion	Alluzience (N=250)	Placebo (N=122)
8 dagar	80,0%	2,5 %
1 månad	87,6%	2,5%
2 månader	76,8%	1,7%
3 månader	57,6 %	1,7%
4 månader	36,3 %	1,8%
5 månader	17,5 %	0,9%
6 månader	10,0 %	0,9%

Notera att svaret på behandlingen definieras som att ha svårighetsgraden måttliga eller uttalade vid studiestart och svårighetsgraden inga eller milda vid ett givet besök.

Andelen som svarade på behandlingen, det primära effektmåttet vid dag 29, skiljde sig signifikant från placebo ($p < 0,0001$).

Andelen som svarade på behandlingen vid andra tidpunkter skiljde sig nominellt från placebo (p -värden som varierar från $\leq 0,0001$ till $0,0008$).

Andelen som svarade på behandlingen, enligt patienternas självbedömning, var högre för patienter som behandlades med Alluzience jämfört med placebo, vid alla tidpunkter från 8 dagar upp till 6 månader (Tabell 3).

Tabell 3: Patienternas självbedömning – Andel som svarade på behandlingen (%) vid olika tidpunkter

Besök efter injektion	Alluzience (N=250)	Placebo (N=122)
8 dagar	66,0%	4,9%
1 månad	76,8%	5,7%
2 månader	72,4%	2,5%
3 månader	48,8%	3,4%
4 månader	32,7%	4,3%

Besök efter injektion	Alluzience (N=250)	Placebo (N=122)
5 månader	23,1%	4,3%
6 månader	15,1%	2,6%

Notera att svara på behandlingen definieras som att ha svårighetsgraden måttliga eller uttalade vid studiestart och svårighetsgraden inga eller milda vid ett givet besök.

Andelen som svarade på behandlingen skiljde sig nominellt från placebo med $p \leq 0,0001$ vid alla tidpunkter.

Patienternas nivå av tillfredsställelse 1 månad efter injektion visade att 85,2% av patienterna som fick Alluzience var antingen nöjda eller mycket nöjda jämfört med 9% av patienterna som fick placebo.

Estetisk och psykologisk förbättring observerades genom att använda Face-Q-skalar. Med skalan för ansiktets helhetsutseende (vilken innefattar försökspersonens skattning av ansiktsbalans, slutet-av-dagen-utseende, ansiktsfräschhet, utvilat utseende, utseende när vaknar och utseende i starkt ljus) och skalan för psykologiskt välmående (vilken innefattar försökspersonens skattning av att känna sig okej, självacceptans, känna sig bekväm med sig själv, må bra, tycka om sig själv, känna sig glad, känna sig attraktiv och känna sig självsäker), en månad efter injektion, visade försökspersoner som behandlades med Alluzience förbättringar i poängen för var och en av dessa skalar jämfört med försökspersoner som behandlades med placebo (nominellt $p < 0,0001$).

Totalt 595 patienter fick upp till 5 behandlingscykler av Alluzience i en öppen 12 månaders-, långtids-, fas-III-studie. Effekt bibehölls under 12-månadersperioden, enligt prövningsledarbedömningen, patientbedömningen, patientnöjdheten och FACE-Q-frågeformulären.

Andelen som svarade på behandlingen vid maximal rynkning av pannan, enligt prövningsledarens bedömning 1 månad efter injektion, bibehölls under upprepade injektionscykler (mellan 82,2% och 87,8%). Motsvarande andelar 3 månader efter injektion varierade mellan 45,3% och 56,8% under de 5 behandlingscyklerna.

Patienter (totalt 595) som fick Alluzience under en 12-månadersperiod testades för antikroppsbildning. Inga patienter testade positivt för toxinneutraliserande antikroppar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alluzience förväntas inte finnas i perifert blod i mätbara nivåer efter intramuskulär injektion av rekommenderad dos. Därför har inga farmakokinetiska studier genomförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I reproduktionsstudier på råttor och kanin observerades kraftig maternell toxicitet förenad med implantationsförluster vid höga doser. Vid doser motsvarande 60 till 100 gånger rekommenderad human dos (50 Speywood-enheter) hos kanin respektive råttor observerades ingen embryofetal toxicitet. Inga teratogena effekter observerades hos dessa arter. Hos råttor minskade fertiliteten hos hanar och honor på grund av minskad parning sekundärt till muskelparalys vid höga doser.

I en kronisk toxicitetsstudie som genomfördes på råttor förekom inga tecken på systemisk toxicitet vid doser motsvarande 75 gånger rekommenderad human dos (50 Speywood-enheter) delad lika på höger och vänster gluteusmuskel.

Studier på akut toxicitet, kronisk toxicitet och lokal tolerans på injektionsstället visade inte några ovanliga lokala eller systemiska effekter vid kliniskt relevanta dosnivåer.

Miljöriskbedömning

Alluzience utgör sannolikt inte en risk för miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
Sackaros
Natriumklorid
Polysorbat 80
Saltsyra för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Efter att injektionsflaskan tagits ut ur kylskåpet, rekommenderas att den når rumstemperatur. Alluzience kan förvaras vid temperaturer upp till högst 25 °C under en enstaka period på 12 timmar när den är öppen och skyddad mot ljus. Alluzience ska kasseras om den inte används inom 12 timmar efter att den tagits ut ur kylskåpet.

När injektionsflaskan har öppnats ska den användas omedelbart.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Behållarens/förslutningens egenskaper

Glasflaska typ I, butylgummipropp och aluminiumförsegling med avtagbart polypropylenlock.

Behållarens innehåll

En injektionsflaska innehåller 125 Speywood-enheter av *Clostridium botulinum* toxin typ A-hemagglutinin-komplex i 0,625 ml lösning.
Klar, färglös lösning.

Förpackningsstorlekar

Enskild förpackning:

Förpackning som innehåller 1 eller 2 injektionsflaskor Alluzience 200 Speywood-enheter/ml injektionsvätska, lösning.

Flerpack:

Ett flerpack innehåller 6 enskilda förpackningar, vardera innehållande 2 injektionsflaskor Alluzience 200 Speywood-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 alla eventuellt förekommande rester av Alluzience i antingen injektionsflaskan eller i sprutan inaktiveras med utspädd hypokloritlösning (1 % fritt klor). Spill av Alluzience ska torkas upp med en absorberande duk blötad i utspädd hypokloritlösning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

REKOMMENDATIONER VID EN EVENTUELL OLYCKA VID HANTERINGEN AV BOTULINUMTOXIN

- Allt spill måste torkas upp med ett torrt absorberande material.
- Förorenade ytor ska rengöras med ett absorberande material indränkt i natriumhypokloritlösning (blekmedel) och sedan torkas av.
- Följ anvisningarna ovan om en injektionsflaska går sönder. Plocka försiktigt upp glasbitarna och torka upp produkten. Var försiktig så att du inte skär dig.
- Om produkten kommer i kontakt med huden, tvätta hudområdet med natriumhypokloritlösning (blekmedel) och skölj sedan ordentligt med riklig mängd vatten.
- Om produkten kommer i kontakt med ögonen, skölj ordentligt med riklig mängd vatten eller med en lösning för ögontvätt.
- Om produkten kommer i kontakt med ett sår (skärsår eller sticksår), skölj med riklig mängd vatten och vidta lämpliga medicinska åtgärder beroende på injicerad dos.

Dessa instruktioner för användning, hantering och destruktion ska följas noggrant.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60051

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-09-29

Datum för den senaste förnyelsen: 2026-06-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-01