

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 tillfällig förbättring av:

- måttliga till uttalade glabellaveck (vertikala rynkor mellan ögonbrynen) 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 betydande psykologisk påverkan på patienten.

4.2 Dosering och administreringssätt

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
Glabbellaveck	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 glabbellaveck och kråksparkar	110 enheter (1,1 ml)	Totalt 11 injektioner à 10 enheter (0,1 ml) för både glabbellaveck 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.
- Förnyad bedömning av lämpligheten att behandla 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 sjukvårdspersonal 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 behandlingssvar, 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.

Glabbellaveck

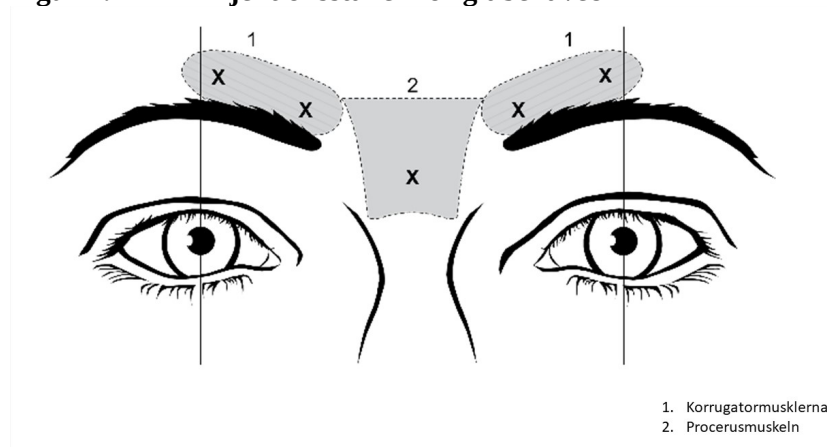
Rekommenderad dos för behandling av glabbellaveck hos vuxna är totalt 50 enheter/0,5 ml administrerade som intramuskulära injektioner och lika fördelade (10 enheter/0,1 ml per injektion) på

vart och ett av de 5 intramuskulära injektionsställena (se **figur 1**): 2 injektioner i *korrugator*-muskeln på vardera sidan och 1 injektion i *procerus*-muskeln nära den nasofrontala vinkeln. De anatomiska orienteringspunkterna 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 ögonhållans kant för att förhindra extravasering under denna kant. Nålens fasade kant 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 muskler som sänker ögonbrynen.
- Lateral injektioner i *korrugator*-muskeln ska placeras minst 1 centimeter ovanför ögonhållans kant.
- Säkerställ att rätt dos (volym) injiceras.
- Undvik att injicera närmare än 1 centimeter ovanför ögonbrynets mitt.

Figur 1: Injektionsställena för glabellaveck

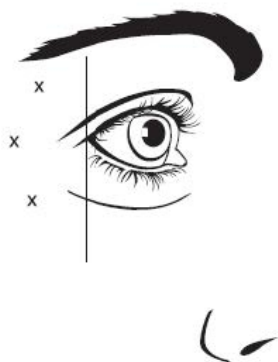


Kråksparkar

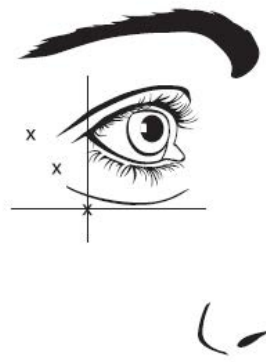
Rekommenderad dos för behandling av kråksparkar hos vuxna är totalt 60 enheter/0,6 ml administrerade som intramuskulära injektioner och lika fördelade (10 enheter/0,1 ml per injektion) på vart och ett av de 6 intramuskulära injektionsställena (se **figur 2**: alternativ 1 och alternativ 2): 3 injektioner (30 enheter/0,3 ml) i *orbicularis oculi*-muskeln på vardera sida. Injektionerna ska ges med nålens fasade kant 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 orienteringspunkterna för kråksparkar syns och identifieras lättare vid palpation när patienten ler maximalt. För att undvika hängande mungipa och asymmetriskt leende måste försiktighet

iakttas 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.

Liksom 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 godkännandet för försäljning för 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). Fall av iatrogen botulism har rapporterats efter injektion av botulinumtoxininnehållande produkter. Dessutom har mycket sällsynta fall av biverkningar som troligen beror på spridning av toxineffekterna till ställen långt bort 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 de upplever tecken eller symtom som överensstämmer med spridning av botulinumtoxineffekt eller om svälj-, tal- eller andningssvårigheter uppstår (se avsnitt 4.9).

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 iakttas när Relfydess används vid förekomst av inflammation vid det/de föreslagna injektionsstället/injektionsställena eller när uttalad svaghet eller atrofi föreligger i målmusklerna. Försiktighet ska iakttas 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 paralyseringen 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 lokaliseringar) 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.

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

Amning

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

Fertilitet

Det finns inga kliniska data som undersöker effekten av Relfydess 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 Relfydess 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 Relfydess 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 som har samband med 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 ensamt.

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 tillfällig förbättring av måttliga till uttalade glabellaveck.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Ögon	Vanliga	Ögonlocksptos
	Mindre vanliga	Synnedläggning, torra ögon, astenopi
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Ögonbrynsptos, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelsvaghet, 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 tillfällig förbättring av 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	Muskelsvaghet
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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser kan orsaka uttalad neuromuskulär paralis långt bort från injektionsstället med en rad olika symtom. Andningsstöd kan krävas om överdoser orsakar paralis av andningsmuskler. I händelse av överdoser eller spridning av toxin ska patienten övervakas medicinskt i flera veckor med avseende på tecken och/eller symtom på uttalad muskelsvaghet eller muskelparalis. Symtomatisk behandling kan krävas.

Symtom på överdoser kanske inte uppträder omedelbart efter injektionen.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Den primära farmakodynamiska effekten av botulinumtoxin typ A är kemisk denervering 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 paralys 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 provarens 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 Relfydess-gruppen 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	Relfydess 50 enheter glabellaveck	Relfydess 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 Relfydess-gruppen än i placebogruppen 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	Relfydess (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 Relfydess 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 Relfydess-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 utesluts från studierna. Andelen med behandlingssvar var statistiskt signifikant större (p < 0,001) i Relfydess-gruppen än i placebogruppen 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 behandlingssvar (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 behandlingssvar (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

Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Kaliumklorid
Natriumklorid
Polysorbat 80
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 av.
- 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 lösning för ögontvätt.
- 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
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65111

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-09-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-10