

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Relfydess 100 enheter/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Botulinumtoksin type A 100 enheter/ml produsert av *Clostridium botulinum*, fritt for komplekse proteiner.

Styrkeenhetene er spesifikke for Relfydess og kan ikke overføres fra ett botulinumtoksinpreparat til et annet.

Hvert hetteglass inneholder 150 enheter i 1,5 ml oppløsning.

Hjelpestoff med kjent effekt

Én ml oppløsning inneholder 1,1 mg polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) Klar, fargeløs til lys gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Relfydess er indisert til midlertidig forbedring av utseendet av:

- moderate til kraftige glabellalinjer som er synlige når man rynker brynene maksimalt
- moderate til kraftige laterale kantallinjer som er synlige ved maksimal smiling

alene eller i kombinasjon, hos voksne pasienter under 65 år, når alvorlighetsgraden av disse linjene har en betydelig psykologisk innvirkning på pasienten.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingsintervallet skal ikke være hyppigere enn hver tolvte uke.

Effekten og sikkerheten av gjentatt administrasjon av dette preparatet har ikke blitt undersøkt i mer enn 52 uker.

Det må tas hensyn til den kumulative dosen hvis andre botulinumtoksinpreparater blir eller har blitt brukt for å behandle andre indikasjoner for disse preparatene.

Dosering

Styrkeenhetene er spesifikke for Relfydess og kan ikke overføres til andre preparater som inneholder botulinumtoksin.

Relfydess er klart til bruk med en konsentrasjon på 10 enheter per 0,1 ml, og rekonstituering er ikke nødvendig.

Tabell 1: Doseringstabell for Relfydess

Behandling(er)	Total anbefalt dose	Dose per injeksjon
Glabellalinjer (GL)	50 enheter (0,5 ml)	5 injeksjoner à 10 enheter (0,1 ml): 2 injeksjoner på hver side ved <i>corrugator</i> -muskelen og 1 injeksjon ved <i>procerus</i> -muskelen nær nasofrontalvinkelen (se figur 1)
Laterale kantallinjer (LCL)	60 enheter (0,6 ml)	6 injeksjoner à 10 enheter (0,1 ml): 3 injeksjoner på hver side ved <i>musculus orbicularis oculi</i> (se figur 2)
Kombinasjonsbehandling av glabellalinjer og laterale kantallinjer	110 enheter (1,1 ml)	11 injeksjoner med totalt 10 enheter (0,1 ml) for både GL og LCL

Generell informasjon

I tilfelle av behandlingssvikt eller redusert effekt etter gjentatte injeksjoner bør alternative behandlingsmetoder benyttes. I tilfelle av behandlingssvikt etter første behandling kan følgende tilnærminger vurderes:

- Undersøke årsakene til behandlingssvikten, f.eks. injeksjon i feil muskler, feil i injeksjonsteknikk og dannelse av antistoffer som nøytraliserer botulinumtoksin.
- Ny vurdering av hvorvidt behandling med botulinumtoksin A er egnet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Relfydess hos barn i alderen opptil 18 år har ikke blitt fastslått. Relfydess anbefales ikke til bruk hos pasienter under 18 år.

Eldre

Det finnes begrensede kliniske fase-3-data for Relfydess hos pasienter fra 65 år og oppover.

Administrasjonsmåte

Relfydess skal bare gis av helsepersonell med spesialisering i denne behandlingen, og som har det nødvendige utstyret, i samsvar med nasjonale retningslinjer og lovgivning.

Intramuskulær bruk.

Dosering og behandlingsintervaller avhenger av vurdering av responsen hos den enkelte pasient, men doseringen skal ikke overskride maksimalt tillatte doser, og behandlingsintervallet skal være minst 12 uker.

Hvert hetteglass skal kun brukes til én enkelt pasient under én enkelt behandling. Eventuelt gjenværende preparat etter behandlingen skal kasseres.

Bruk aseptisk teknikk og standard praksis for å forebygge kryssinfeksjoner. For instruksjoner vedrørende håndtering og kassering av hetteglassene se punkt 6.6.

Mediantiden til innsettende effekt er 2 til 3 dager, og noen pasienter rapporterer effekt innen 1 dag. Behandlingseffekt har blitt vist i 6 måneder, og opptil 75 % av pasientene har ikke vendt tilbake til basislinjen.

Glabellalinjer

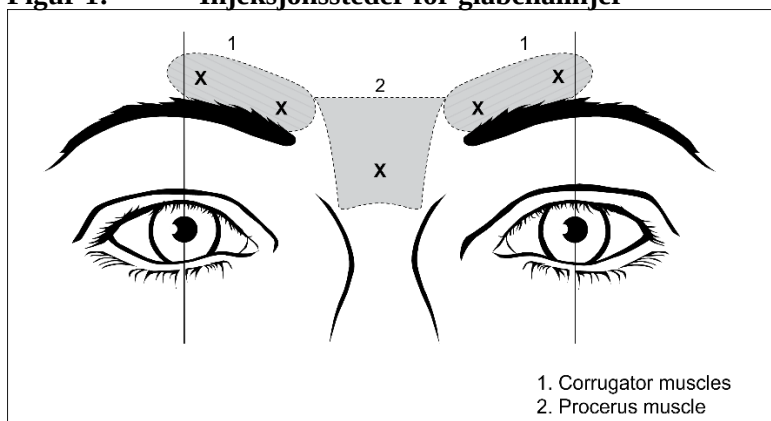
Anbefalt dose for behandling av glabellalinjer hos voksne er totalt 50 enheter/0,5 ml administrert ved likt fordelt intramuskulær injeksjon (10 enheter/0,1 ml per injeksjon) i hvert av de 5 intramuskulære injeksjonsstedene (se **figur 1**): 2 injeksjoner på hver side ved *corrugator*-muskelen og 1 injeksjon ved *procerus*-muskelen nær nasofrontalvinkelen. De anatomiske landemerkene blir enklere å identifisere hvis de palperes og observeres når pasienten rynker brynene maksimalt. Før og under injeksjonen plasseres tommel- eller pekefinger fast under orbitalranden for å forebygge lekkasje nedenfor

orbitalranden. Nåleens skråkant skal peke oppover og mediallyt under injeksjonen.

For å redusere risikoen for øyelokksptose skal følgende trinn følges:

- Unngå injeksjoner nær *levator palpebrae superioris*-muskelen, særlig hos pasienter med større brynsdepressor-komplekser.
- Laterale *corrugator*-injeksjoner skal plasseres minst 1 centimeter over skjelettet i den supraorbitale randen.
- Kontroller at den injiserte dosen (volumet) er nøyaktig.
- Unngå å injisere nærmere enn 1 cm over midten av øyebrynet.

Figur 1: Injeksjonssteder for glabellalinjer

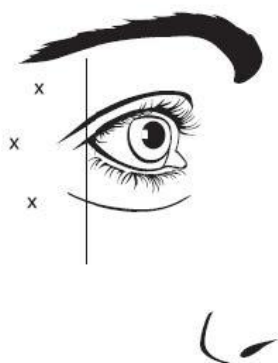


Laterale kantallinjer

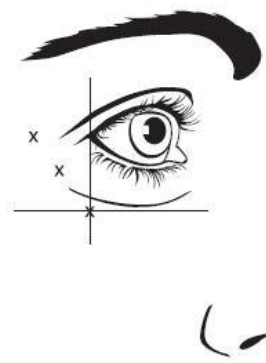
Anbefalt dose for behandling av laterale kantallinjer hos voksne er totalt 60 enheter/0,6 ml administrert ved intramuskulær injeksjon fordelt likt på 10 enheter/0,1 ml i hvert av de 6 intramuskulære injeksjonsstedene (se **figur 2**): Alternativ 1 og alternativ 2): 3 injeksjoner (30 enheter/0,3 ml) på hver side ved *orbicularis oculi*-muskelen. Injeksjonene skal settes med nåleens skråkant vendt oppover og rettet bort fra øyet i den laterale *orbicularis oculi*-muskelen. Når linjene i lateral kantall-regionen forekommer både over og under *cantus laterale*, injiser ifølge alternativ 1. Når linjene i lateral kantall-regionen forekommer hovedsakelig under *cantus laterale*, injiser ifølge alternativ 2.

Figur 2: Injeksjonssteder for laterale kantallinjer

Alternativ 1: Over og under *cantus laterale*



Alternativ 2: Under *cantus laterale*



De anatomiske landemerkene for laterale kantallinjer kan være enklere å identifisere hvis de observeres og palperes når pasienten smiler maksimalt. Det må utvises forsiktighet for ikke å injisere i *zygomaticus major/minor*-musklene for å unngå lateralt nedsunkenet munn og asymmetrisk smil.

Kombinasjonsbehandling av glabellalinjer / laterale kantallinjer

Ved kombinasjonsbehandling av glabellalinjer og laterale kantallinjer bør respektive individuelle dosering og administrering følges for en totaldose på 110 enheter/1,1 ml Relydness.

Anbefalt dose for behandling av glabellalinjer er 50 enheter/0,5 ml (10 enheter/0,1 ml per injeksjon) i hvert av 5 intramuskulære injeksjonssteder, og for laterale kantallinjer er den 60 enheter/0,6 ml (10 enheter/0,1 ml i hvert av 6 intramuskulære injeksjonssteder).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Infeksjon på de foreslåtte injeksjonsstedene.
Forekomst av myasthenia gravis, Lambert-Eaton myastenisk syndrom eller amyotrofisk lateral sklerose.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Relfydess skal ikke injiseres i et blodkar.

Som med alle intramuskulære injeksjoner anbefales ikke bruk av Relfydess hos pasienter med forlenget blødningstid.

Pasienter behandlet med anbefalt dose kan oppleve uttalt muskelsvakhet.

Hvert hetteglass med Relfydess må brukes til én enkelt pasient under én enkelt behandling.

Eventuelle rester av ubrukt preparat må kasseres som beskrevet i pkt. 6.6. Spesifikke forsiktighetsregler må tas for deaktivering og kassering av eventuell ubrukt oppløsning (se pkt. 6.6).

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige og/eller umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert for botulinumtoksinpreparater, og anafylaktiske reaksjoner kan forekomme svært sjelden (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene omfatter anafylaksi, serumsyke, urtikaria, bløtvevsødem og dyspné. Utstyr og legemidler (inkludert adrenalin) som er nødvendig for å behandle anafylaksi, skal derfor være lett tilgjengelige. Hvis en slik reaksjon oppstår, skal videre injeksjon av Relfydess avbrytes og hensiktsmessig medisinsk behandling innledes umiddelbart.

Spredning av toksineffekt

Sikkerhetsdata etter markedsføring fra andre godkjente botulinumtoksinpreparater tyder på at effektene av botulinumtoksin (som diplopi, tåkesyn og ptose) kan observeres utenfor det lokale injeksjonsstedet (se pkt. 4.8). I tillegg har bivirkninger som muligens kan henge sammen med spredning av toksineffekten ut over injeksjonsstedet, blitt rapportert svært sjelden med botulinumtoksin og kan omfatte asteni, generalisert muskelsvakhet, dysfagi, dysfoni, dysartri, urininkontinens og pustevansker. Disse symptomene er sammenfallende med virkningsmekanismen til botulinumtoksiner og har blitt rapportert timer til uker etter injeksjonen.

Svelge- og pustevansker kan være livstruende, og det har blitt rapportert dødsfall knyttet til spredning av toksineffekter. Pasienter med preeksisterende svelge- eller pustevansker kan være mer utsatt for disse komplikasjonene. Mer spesifikt har det etter behandling med botulinumtoksin blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av dødsfall i forbindelse med pasienter som har dysfagi, pneumopati eller signifikant asteni. Relfydess anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter eller omsorgspersoner skal informeres om å oppsøke øyeblikkelig medisinsk nødhjelp hvis det oppstår svelge-, tale- eller pustevansker.

Preeksisterende nevromuskulære sykdommer

Relfydess bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for, eller kliniske tegn på, betydelig defekt nevromuskulær overføring. Disse pasientene kan ha økt følsomhet for stoffer som botulinumtoksin, og uttalt muskelsvakhet (inkludert systemiske effekter med alvorlig dysfagi og

respirasjonssvikt) kan oppstå etter behandlingen. I noen av disse tilfellene har dysfagien vart i flere måneder og nødvendiggjort innsetting av en ernæringssonde.

Preeksisterende tilstander på injeksjonsstedet

Forsiktighet bør utvises ved bruk av Relfydess hvis det er betennelse på det/de foreslåtte injeksjonsstedet/-stedene, eller hvis det er uttalt svakhet eller atrofi i den/de tiltenkte muskelen/muskulene.

Det bør utvises forsiktighet når behandling med Relfydess brukes hos pasienter som har markert ansiktsasymmetri, ptose, overdreven hudslapphet (som dermatochalase, se pkt. 5.1), dype hudarr eller hud med forstørrede talgkjertler.

Oftalmiske bivirkninger

Tørre øyne, redusert tåreproduksjon, redusert blinking og hornhinnesykdommer kan forekomme ved bruk av botulinumtoksiner. Vurder å henvise pasienten til en oftalmolog hvis det oppstår symptomer på tørre øyne (f.eks. irritasjon i øynene, lysfølsomhet eller synsendringer). Økt tåreproduksjon kan forekomme ved bruk av botulinumtoksiner.

Muskelatrofi

Muskelatrofi forventes etter gjentatt botulinumbehandling etter løsthengende lammelse av de behandlede musklene.

Antistoffdannelse

Injeksjoner i hyppigere intervaller eller høyere doser kan øke risikoen for at det dannes nøytraliserende antistoffer mot botulinumtoksin. Klinisk kan dannelsen av nøytraliserende antistoffer redusere effekten av senere behandling med botulinumtoksin.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Kalium- og natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (39 mg) kalium i hvert hetteglass med 150 enheter, og er så godt som «kaliumfritt».

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass med 150 enheter, og er så godt som «natriumfritt».

Innhold av Polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 1,6 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 150 enheter. Dette tilsvarer 1,1 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig behandling med Relfydess og aminoglykosider eller andre legemidler som påvirker den nevro-muskulære transmisjonen (f.eks. curare-lignende midler eller andre botulinumtoksinpreparater på andre steder) bør brukes med forsiktighet, siden effekten av botulinumtoksin kan bli forsterket.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen adekvate data fra bruk av botulinumtoksin type A hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet, bortsett fra ved høye doser som medfører maternell toksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent.

Relfydess skal ikke brukes ved graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om Relfydess blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av Relfydess i melk har ikke blitt undersøkt hos dyr. Relfydess skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data som undersøker effekten av Relfydess på fertilitet. Det finnes ingen evidens for direkte effekt av botulinumtoksin A på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Andre botulinumtoksinpreparater har blitt rapportert å ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er en mulig risiko for lokal muskelsvakhet eller synsforstyrrelser forbundet med bruk av Relfydess, som forbigående kan redusere evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De fleste bivirkninger som har blitt rapportert etter én behandling med Relfydess hos personer som har mottatt ≥ 50 enheter i alle placebokontrollerte studier i utviklingsprogrammet, var av mild til moderat intensitet. De hyppigst rapporterte bivirkningene var reaksjoner på injeksjonsstedet og hodepine, som forekom hos henholdsvis omkring 7 % og 5 % av studiedeltakerne.

Reaksjoner forbundet med behandling/injeksjonsteknikk oppsto generelt i løpet av den første måneden etter injeksjonen og var forbigående.

Når både glabellaliner og laterale kantalliner ble behandlet samtidig, var arten og frekvensen av bivirkningene sammenlignbare med det som ble observert når pasientene ble behandlet for de enkelte indikasjonene.

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger er klassifisert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Moderate til kraftige glabellaliner

Følgende bivirkninger ble observert hos pasienter som fikk administrert Relfydess for midlertidig forbedring av utseendet av moderate til kraftige glabellaliner.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	Vanlige	Øyelokksptose
	Mindre vanlige	Nedsatt syn, tørre øyne, astenopi
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Øyenbrynsptose, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelsvakhet/muskelspasme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. blåmerker, hevelse, pruritus, smerter, ubehag, hematom, overfølsomhet og varme)

Tabell 3: Moderate til kraftige laterale kantallinjer

Følgende bivirkninger ble observert hos pasienter som fikk administrert Relfydess for midlertidig forbedring av utseendet på moderate til kraftige kantallinjer.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Tørre øyne, astenopi, hovne øyelokk
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelsvakhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. erytem, smerter og blåmerker)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

For høye doser kan føre til fjerntliggende og utbredt nevromuskulær lammelse med en rekke symptomer. Pustestøtte kan være nødvendig hvis for høye doser fører til lammelse av respirasjonsmuskulaturen. Ved overdosering skal pasienten overvåkes medisinsk i flere uker med tanke på tegn og/eller symptomer på uttalt muskelsvakhet eller muskellammelse. Symptomatisk behandling kan være nødvendig.

Symptomer på overdosering viser seg ikke nødvendigvis umiddelbart etter injeksjonen.

Sykehusinnleggelse bør vurderes for pasienter med symptomer på overdose av botulinumtoksin (f.eks. en kombinasjon av muskelsvakhet, ptose, diplopi, svelge- og talevansker eller lammelse av respirasjonsmuskulaturen).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre perifert virkende muskelrelakserende preparater
ATC-kode: M03AX01

Virkningsmekanisme

Den primære farmakodynamiske effekten av botulinumtoksin type A er kjemisk denervering av den behandlede muskelen, noe som resulterer i en målbar reduksjon av det samlede muskelaksjonspotensialet. Dette fører til lokal reduksjon av muskelaktiviteten.

Når toksin injiseres intramuskulært, induserer det paralyse av den affiserte muskelen, noe som reduserer muskelaktiviteten midlertidig. Effekten varer i lengre perioder inntil den nevromuskulære forbindelsen er gjenopprettet og muskelaktiviteten kommer tilbake.

Klinisk effekt og sikkerhet

Dataene som er beskrevet nedenfor gjenspeiler resultatene i de placebokontrollerte fase 3-studiene READY-1, READY-2 og READY-3. Til sammen 1012 pasienter ble behandlet i 3 nøkkelstudier, der 806 pasienter ble behandlet med Relfydess og 206 pasienter ble behandlet med placebo. Ytterligere 902 pasienter ble behandlet med Relfydess i en åpen langsiktig sikkerhetsstudie (READY-4). I alle fase 3-studiene ble til sammen 1708 studiedeltakere behandlet med Relfydess.

Innsettende effekt ble rapportert innen 1 dag (opptil 39 % og 34 % i henholdsvis glabella- og laterale kantallinjer), med en median tid til begynnende respons på 2 til 3 dager. Behandlingseffekt har blitt vist i 6 måneder, og opptil 75 % av pasientene har ikke vendt tilbake til basislinjen.

Pasienter som fikk ≥ 50 enheter Relfydess (til sammen 1699) ble testet for dannelse av anti-legemiddel-antistoffer (ADA) ved basislinjen og etter hver behandling. Kliniske data viser potensiale for ADA med lav titer hos noen personer etter behandling; totalt testet 1,1 % av studiedeltakerne positivt for ADA. Det kan konkluderes med lav immunogenisitet for Relfydess.

Glbellalinjer (READY-1 og READY-3)

I to placebokontrollerte, dobbeltblindete, multisenter nøkkelstudier i fase 3 ble 451 pasienter behandlet i glbellalinjene med den anbefalte dosen på 50 enheter. READY-1 vurderte Relfydess-behandling av kun GL, mens READY-3 vurderte kombinasjonsbehandling av GL og LCL.

Primær effekt var andelen av respondere, definert som oppnåelse av en poengsum på 0 eller 1 i alvorlighetsgraden av glbellalinjer på GL- ILA 4- Point Photographic Scale ved maksimal rynking av øyebrynene på 1-månedskontrollen. Majoriteten av deltakerne i både Relfydess- og placebogruppen hadde kraftige glbellalinjer ved basislinjen ifølge utprøvers vurdering (henholdsvis 74,5 % og 75,8 %). Pasienter med overdreven hudslapphet i behandlingsområdet eller det periorbitale området ble utelukket fra studiene. Andelen av respondere var statistisk signifikant større ($p < 0,001$) i Relfydess-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen etter 1 måned (tabell 4).

Tabell 4: Utprøvers vurdering av behandlingssuksess^a for glbellalinjer (prosentandel og antall deltakere) ved måned 1^b i dobbeltblindete, placebokontrollerte kliniske studier, mITT-populasjon^c

Studie	Relfydess 50 enheter GL	Relfydess 50 enheter GL og 60 enheter LCL	Placebo
READY-1, kun GL	96,3 % N = 199	-	4,5 % N = 67
READY-3, behandling av LCL & GL	94,3 % N = 106	96,3 % N = 108	1,8 % N = 55

^a Oppnådde en poengsum på 0 (ingen) eller 1 (mild) i GL-tydelighet på GL-ILA

^b Dag 30 primært effektendepunkt; $p < 0,001$

^c Den modifiserte intention-to-treat (mITT)-populasjonen omfattet alle studiedeltakere som ble randomisert og som fikk studiepreparat, og ble analysert i samsvar med randomiseringsprogrammet. Studiedeltakere med 1-månedsvurdering i form av fotografi og kategorisk skala via et fjernbesøk ble utelukket fra mITT-populasjonen.

For deltakere i READY-1 var responsen (oppnåelse av 0 eller 1 på GL-ILA ved maksimal rynking av brynene) statistisk signifikant større med Relfydess sammenlignet med placebo fra dag 7 og frem til 6 måneder ($p < 0,001$), som vist i tabell 5.

Tabell 5: READY-1 Investigator Live Assessment (ILA) av tydeligheten av GL – responderrate^a (%) etter injeksjon, ITT-populasjon^b

Tidspunkt Etter injeksjon	Relfydess (N = 223)	Placebo (N = 74)
	GL-ILA	GL-ILA
Dag 7	93,2 %	4,3 %
Dag 14	96,4 %	6,3 %
Måned 1	96,4 %	4,7 %
Måned 2	92,9 %	8,9 %
Måned 3	73,7 %	7,9 %
Måned 4	53,7 %	6,3 %
Måned 5	39,7 %	6,3 %
Måned 6	23,6 %	1,5 %

^a Definert som å ha en GL-tydelighet på 2 (moderat) eller 3 (kraftig) ved basislinjen og 0 (ingen) eller 1 (mild) på en gitt kontroll vurdert ifølge GL-ILA tydelighetsskala

^b Intention-to-treat (ITT)-populasjonen omfattet alle deltakere som ble randomisert og som fikk studiepreparat, og ble analysert i samsvar med randomiseringsprogrammet

Ved bruk i kombinasjonsbehandling med LCL i READY-3 var responsen (oppnåelse av 0 eller 1 på GL-ILA ved maksimal rynking av brynene) statistisk signifikant større (nominell $p < 0,001$) i Relfydess GL / Relfydess LCL-gruppen sammenlignet med placebo GL / placebo LCL gjennom de 6 månedene etter behandling.

Laterale kantallinjer (READY-2 og READY-3)

I to placebokontrollerte, dobbeltblindete, multisenter nøkkelstudier i fase 3 ble 471 pasienter behandlet i de laterale kantallinjene med den anbefalte dosen på 60 enheter. READY-2 vurderte Relfydess-behandling av kun LCL, mens READY-3 vurderte kombinasjonsbehandling av GL og LCL.

Primær effekt var andelen av studiedeltakere som var respondere, definert som oppnåelse av en poengsum på 0 eller 1 i tydeligheten av laterale kantallinjer på LCL-ILA 4-Point Photographic Scale (LCL-Investigator Live Assessment) ved maksimal smiling på 1-månedskontrollen. Pasienter med overdreven hudslapphet i behandlingsområdet eller det periorbitale området ble utelukket fra studien. Andelen av respondere var statistisk signifikant større ($p < 0,001$) i Relfydess-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen etter 1 måned (tabell 6).

Tabell 6: Utprøvers vurdering av behandlingssuksess^a for laterale kantallinjer (prosentandel og antall deltakere) ved måned 1^b i dobbeltblindete, placebokontrollerte kliniske studier, mITT-populasjon^c

Studie	Relfydess 60 enheter LCL	Relfydess 60 enheter LCL & 50 enheter GL	Placebo
READY-2, kun LCL	87,2 % N = 204	-	11,9 % N = 69
READY-3, behandling av LCL & GL	78,1 % N = 117	83,3 % N = 108	19,3 % N = 55

^a Oppnådde en poengsum på 0 (ingen) eller 1 (mild) i LCL-tydelighet på LCL-ILA

^b Dag 30 primært effektendepunkt; $p < 0,001$

^c Den modifiserte intention-to-treat (mITT)-populasjonen omfattet alle deltakere som ble randomisert og som fikk studiepreparat, og ble analysert i samsvar med randomiseringsprogrammet. Studiedeltakere med 1-månedsvurdering i form av fotografi og kategorisk skala via et fjernbesøk ble utelukket fra mITT-populasjonen.

For deltakere i READY-2 var responsen (oppnåelse av 0 eller 1 på LCL-ILA ved maksimal smiling) statistisk signifikant større med Relfydess sammenlignet med placebo fra dag 7 og frem til 6 måneder ($p \leq 0,002$), som vist i tabell 7.

Tabell 7: READY-2 Investigator Live Assessment (ILA) av tydeligheten av LCL – responderrate^a (%) etter injeksjon, ITT-populasjon^b

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

^a Definert som å ha en LCL-tydelighet på 2 (moderat) eller 3 (kraftig) ved basislinjen og 0 (ingen) eller 1 (mild) på en gitt kontroll vurdert ifølge LCL-ILA tydelighetsskala

^b Intention-to-treat (ITT)-populasjonen omfattet alle deltakere som ble randomisert og som fikk studiepreparat, og ble analysert i samsvar med randomiseringsprogrammet

Ved bruk i kombinasjonsbehandling med GL i READY-3 var responsen (oppnåelse av 0 eller 1 på LCL-ILA ved maksimal smiling) statistisk signifikant større (nominell $p \leq 0,007$) i Relfydess GL / Relfydess LCL-gruppen sammenlignet med placebo GL / placebo LCL på alle tidspunkter etter behandling, bortsett fra måned 6.

Deltakernes tilfredshet og psykologiske funksjon

Deltakernes psykologiske funksjon ble observert ved bruk av den psykologiske funksjonsskalaen FACE-Q™.

FLTSQ-skalaen (Facial Line Treatment Satisfaction Questionnaire) ble brukt til å observere studiedeltakernes tilfredshet med utseendet til GL og/eller LCL, samt for å observere deltakernes tilfredshet med behandlingen.

Svarene på FACE-Q™-skalaen for psykologisk funksjon og FLTSQ-skalaen viste at deltakere behandlet med Relfydess viste bedring i psykologisk funksjon og var mer tilfreds med behandlingen og utseendet enn placebo-deltakere på alle tidspunkter etter behandling. Ifølge vurdering med FACE-Q™ og FLTSQ ble den positive psykologiske funksjonen og deltakernes tilfredshet opprettholdt i 6 måneder etter behandling.

Åpen studie (READY-4)

I den åpne, multisenter fase 3-studien READY-4 ble Relfydess administrert med opptil 110 enheter per behandling og opptil 4 gjentatte behandlinger for hver indikasjon (opptil totalt 7 GL- og/eller LCL-behandlinger i løpet av 52 uker). Responderratene som ble bestemt av utprøveren i uke 4, ble opprettholdt over gjentatte sykluser i glabellalinjene ved maksimal rynking av brynene i undergruppen med 175 deltakere som fikk 4 behandlingssykluser (79,4 % i behandlingssyklus 1 og 80 % i behandlingssyklus 4). De tilsvarende responderratene hos 186 deltakere som fikk 4 behandlingssykluser for laterale kantallinjer ved maksimal smiling, var 64,5 % i behandlingssyklus 1 og 60,2 % i behandlingssyklus 4.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Relfydess i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av midlertidig forbedring i synligheten av moderate til kraftige glabellalinjier ved maksimal rynking av brynene og laterale kantallinjer sett ved maksimalt smil (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Relfydess forventes ikke å være til stede i perifert blod i målbare nivåer etter intramuskulær injeksjon ved anbefalt dose. Farmakokinetiske studier har derfor ikke blitt gjennomført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av akutt toksisitet, kronisk toksisitet og lokal toleranse på injeksjonsstedet viste ingen uvanlige lokale eller systemiske bivirkninger på klinisk relevante dosenivåer.

Data fra litteraturen viser at botulinumtoksiner har kort halveringstid i blodet og begrenset vevsdiffusjon, også gjennom placenta. I doser under tydelig parental toksisitet hadde botulinumtoksin ingen påvirkning på fertilitet eller reproduksjonsfunksjon hos kaniner. Daglig intramuskulær administrasjon av botulinumtoksin hos gravide rotter eller kaniner i organogenese-perioden førte til

redusert føtal kroppsvekt og nedsatt ossifisering i skjelettet, spesielt ved høyere doser forbundet med signifikant maternell toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Kaliumklorid
Natriumklorid
Polysorbat 80
L-tryptofan
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Uåpnet hetteglass kan tempereres til en romtemperatur på 25 °C og må beskyttes mot lys. Stabiliteten til Relfydess (uåpnet hetteglass) har blitt vist i opptil 24 timer i romtemperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Emballasjens/lukkingens type

Type I hetteglass, brombutyl-propp og aluminiumsforsegling med vippelukk av polypropylen.

Emballasje (innhold)

Hvert hetteglass inneholder 150 enheter botulinumtoksin type A i 1,5 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser:

Pakning som inneholder 1 eller 10 hetteglass med Relfydess 100 enheter/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Umiddelbart etter behandling av pasienten skal rester av Relfydess som kan finnes i enten hetteglass eller sprøyte, deaktiveres med fortynnet natriumhypokloritt- (0,1 % NaOCl) eller natriumhydroksidoppløsning (1 % NaOH).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

ANBEFALINGER DERSOM DET OPPSTÅR UHELL VED HÅNTERING AV BOTULINUMTOKSIN

- Eventuelt søl av produktet må tørkes opp med tørt, absorberende materiale. Materialet skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

- De kontaminerte overflatene skal rengjøres med fortynnet hypokloritt- eller natriumhydroksidoppløsning og deretter tørkes.
- Hvis et hetteglass blir knust, følges fremgangsmåten ovenfor ved å samle forsiktig opp glassbitene og tørke opp produktet. Unngå kutt i huden.
- Hvis produktet kommer i kontakt med huden, vask det berørte området med såpe og vann.
- Hvis produktet kommer i kontakt med øynene, skyll grundig med rikelige mengder vann eller med en øyeskyllevæske.
- Hvis produktet kommer i kontakt med et sår, kutt eller ødelagt hud, skyll grundig med rikelig med vann og oppsøk medisinsk hjelp.

Disse instruksjonene som gjelder håndtering og kassering skal følges nøye.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15639

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. oktober 2024

10. OPPDATERINGSDATO

01.04.2025