

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relfydess, 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Toksyna botulinowa typ A 100 jednostek/ml wytwarzana z *Clostridium botulinum*, wolna od białek złożonych.

Jednostki mocy są specyficzne dla produktu Relfydess i nie można ich stosować zamiennie z innymi produktami toksyny botulinowej.

Każda fiolka zawiera 150 jednostek w 1,5 ml roztworu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden ml roztworu zawiera 1,1 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).  
Klarowny, bezbarwny do bladożółtego roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Relfydess jest wskazany do stosowania w celu uzyskania tymczasowej poprawy wyglądu:

- Umiarkowanych do ciężkich zmarszczek gładzizny czoła przy maksymalnym zmarszczeniu brwi
- Umiarkowanych do ciężkich zmarszczek w okolicy bocznego kąta oka widocznych podczas maksymalnego uśmiechu

samodzielnie lub w połączeniu, u osób dorosłych w wieku poniżej 65 lat, gdy głębokość tych zmarszczek wywiera istotny wpływ na psychikę pacjenta.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Odstępy między zabiegami nie powinny być częstsze niż co dwa tygodnie.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa wielokrotnego podawania tego produktu przez okres dłuższy niż 52 tygodnie.

Uwzględnienie dawki skumulowanej jest konieczne, jeśli inne produkty toksyny botulinowej są lub były stosowane w leczeniu innych wskazań dla tych produktów.

## Dawkowanie

Jednostki mocy są swoiste dla produktu leczniczego Relfydess i nie można ich stosować zamiennie z innymi preparatami toksyny botulinowej.

Relfydess jest gotowy do użycia w stężeniu 10 jednostek na 0,1 ml i nie wymaga rekonstytucji.

**Tabela 1: Instrukcja dawkowania leku Relfydess**

Leczenie	Całkowita zalecana dawka	Dawka na wstrzyknięcie
Zmarszczki gładzizny (GL)	50 jednostek (0,5 ml)	5 wstrzyknięć po 10 jednostek (0,1 ml): 2 wstrzyknięcia z każdej strony w mięsień <i>corrugator</i> i 1 wstrzyknięcie w mięsień <i>procerus</i> w pobliżu kąta nosowo-czołowego (patrz <b>rysunek 1</b> ).
Linie w okolicy bocznego kąta oka (LCL)	60 jednostek (0,6 ml)	6 wstrzyknięć po 10 jednostek (0,1 ml): 3 wstrzyknięcia z każdej strony w mięsień <i>orbicularis - oculi</i> (patrz <b>rysunek 2</b> ).
Połączone leczenie linii gładzizny i linii w okolicy bocznego kąta oka	110 jednostek (1,1 ml)	11 wstrzyknięć łącznie 10 jednostek (0,1 ml) dla połączonych GL i LCL

### *Informacje ogólne*

W przypadku niepowodzenia leczenia lub słabszego efektu po ponownych wstrzyknięciach należy zastosować alternatywne metody leczenia. W przypadku niepowodzenia leczenia po pierwszej sesji leczenia można rozważyć podjęcie następujących działań:

- Analiza przyczyn niepowodzenia, np. nieprawidłowe wstrzyknięcie do mięśnia, niewłaściwa technika wstrzyknięcia i tworzenie przeciwciał neutralizujących toksynę.
- Ponowna ocena celowości leczenia toksyną botulinową typu A.

### *Dzieci i młodzież*

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Relfydess u dzieci w wieku do 18 lat.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Relfydess u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Istnieją ograniczone dane kliniczne fazy 3 dotyczące stosowania produktu leczniczego Relfydess u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

## Sposób podawania

Produkt leczniczy Relfydess powinien być podawany wyłącznie przez pracowników ochrony zdrowia posiadających odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie w zakresie tego leczenia oraz dysponujących wymagającym sprzętem, zgodnie z krajowymi wytycznymi i przepisami.

Podanie domięśniowe.

Dawkowanie i przerwy w leczeniu zależą od oceny indywidualnej odpowiedzi pacjenta, ale nie powinny przekraczać maksymalnych dozwolonych dawek i przerwy wynoszącej przynajmniej 12 tygodni.

Każda fiolka powinna być użyta tylko u jednego pacjenta podczas jednej sesji leczenia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu po zabiegu należy wyrzucić.

Należy stosować technikę aseptyczną i standardowe praktyki, aby zapobiec zakażeniom krzyżowym. Instrukcje dotyczące postępowania z fiolkami i ich utylizacji znajdują się w punkcie 6.6.

Mediana czasu do wystąpienia efektów leczenia wynosi od 2 do 3 dni, przy czym niektórzy pacjenci zgłaszają efekt w ciągu 1 dnia. Skuteczność leczenia wykazano przez 6 miesięcy, przy czym do 75% pacjentów nie powróciło do stanu wyjściowego.

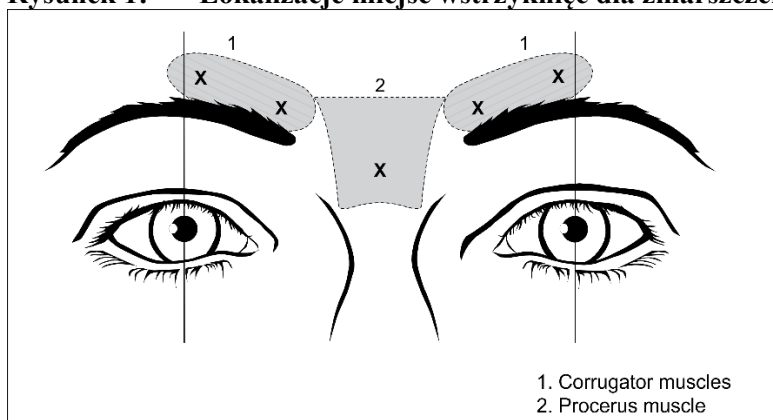
#### *Zmarszczki gładziny czoła*

Zalecana dawka w leczeniu zmarszczek gładziny czoła u osób dorosłych wynosi łącznie 50 jednostek/0,5 ml podawanych we wstrzyknięciu domięśniowym podzielonym równo (10 jednostek/0,1 ml na wstrzyknięcie) w każde z 5 miejsc wstrzyknięcia domięśniowego (patrz **rysunek 1**): 2 wstrzyknięcia z każdej strony w mięsień *corrugator* i 1 wstrzyknięcie w mięsień *procerus* w pobliżu kąta nosowo-czołowego. Anatomiczne punkty orientacyjne można łatwiej zidentyfikować, dotykając i obserwując pacjenta przy maksymalnym zmarszczeniu brwi. Przed i podczas wstrzyknięcia należy przycisnąć mocno kciuk lub palec wskazujący poniżej krawędzi brzoła oczodołu, aby zapobiec wynaczynieniu poniżej brzoła oczodołu. Podczas iniekcji skos igły powinien być skierowany do góry i przyśrodkowo.

Aby zmniejszyć ryzyko opadania powiek, należy podjąć następujące kroki:

- Unikać wstrzyknięć w pobliżu mięśnia *levator palpebrae superioris*, szczególnie u pacjentów z nasilonymi zespołami opadania brwi.
- Wstrzyknięcia w boczny mięsień *corrugator* powinny być wykonywane co najmniej 1 centymetr nad kostnym grzbietem nadoczodołowym.
- Upewnić się, że wstrzyknięta dawka (objętość) jest dokładna.
- Unikać wstrzykiwania bliżej niż 1 centymetr nad środkową częścią brwi.

**Rysunek 1: Lokalizacje miejsc wstrzyknięć dla zmarszczek gładziny**

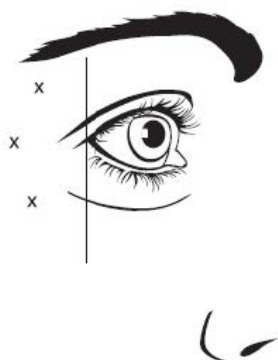


#### *Zmarszczki w okolicy bocznej kąta oka*

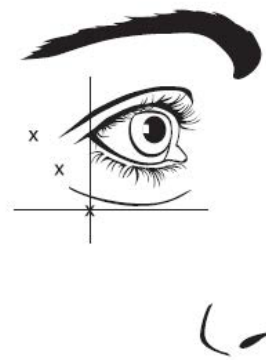
Zalecana dawka w leczeniu linii w okolicy bocznej kąta oka u osób dorosłych wynosi łącznie 60 jednostek/0,6 ml podawanych we wstrzyknięciu domięśniowym, podzielonych równo na 10 jednostek/0,1 ml w każde z 6 miejsc wstrzyknięcia domięśniowego (patrz **Rysunek 2**: Opcja 1 i Opcja 2): 3 wstrzyknięcia (30 jednostek/0,3 ml) po każdej stronie w mięsień *orbicularis oculi*. Wstrzyknięcia należy wykonywać z igłą skierowaną skośnie do góry i z dala od oka w boczny mięsień *orbicularis oculi*. W przypadku pojawienia się zmarszczek w okolicy kąta bocznej oka zarówno powyżej, jak i poniżej, należy wykonać wstrzyknięcie zgodnie z opcją 1. W przypadku, gdy zmarszczki znajdują się głównie poniżej bocznej kąta oka, należy wykonać wstrzyknięcie zgodnie z opcją 2.

## Rysunek 2: Lokalizacje miejsc wstrzyknięć dla bocznych kątów oka

### Opcja 1: Powyżej i poniżej kąta bocznego



### Opcja 2: Poniżej kąta bocznego



Anatomiczne punkty orientacyjne bocznego kąta oka można łatwiej zidentyfikować, jeśli są obserwowane i wyczuwane palpacyjnie przy maksymalnym uśmiechu. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wstrzyknięcia w mięśnie *zygomaticus major/minor*, aby uniknąć bocznego opadania ust i asymetrycznego uśmiechu.

#### *Zmarszczki gładziny czoła/zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka połączone leczenie*

W przypadku skojarzonego leczenia zmarszczek gładziny i bocznych zmarszczek nakątnych należy stosować odpowiednie, indywidualne dawkowanie i sposób podawania w celu uzyskania całkowitej dawki 110 jednostek/1,1 ml produktu Relfydess.

Zalecana dawka w leczeniu zmarszczek gładziny wynosi 50 jednostek/0,5 ml (10 jednostek/0,1 ml na wstrzyknięcie) w każde z 5 miejsc wstrzyknięcia domięśniowego, a w przypadku zmarszczek bocznych wynosi 60 jednostek/0,6 ml (10 jednostek/0,1 ml w każde z 6 miejsc wstrzyknięcia domięśniowego).

## 4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek produkt toksyny botulinowej lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zakażenie w proponowanych miejscach wstrzyknięcia.

Miastenia rzekomoporażna, zespół Eaton Lamberta lub stwardnienie zanikowe boczne.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Ogólne

Produktu leczniczego Relfydess nie należy wstrzykiwać do naczyń krwionośnych.

Podobnie jak w przypadku wszystkich wstrzyknięć domięśniowych, nie zaleca się stosowania produktu Relfydess u pacjentów z wydłużonym czasem krwawienia.

U pacjentów leczonych zalecaną dawką może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni.

Każda fiolka produktu leczniczego Relfydess musi być użyta do leczenia jednego pacjenta podczas jednej sesji.

Nadmiar niewykorzystanego produktu należy usunąć w sposób opisany w punkcie 6.6. Należy podjąć szczególne środki ostrożności w celu inaktywacji i utylizacji niewykorzystanego roztworu (patrz punkt 6.6).

#### Reakcje nadwrażliwości

W przypadku produktów toksyny botulinowej zgłaszano poważne i (lub) natychmiastowe reakcje nadwrażliwości, a bardzo rzadko mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Reakcje te

obejmują anafilaksję, chorobę posurowiczą, pokrzywkę, obrzęk tkanek miękkich i duszność. Sprzęt i leki (w tym adrenalina) potrzebne do leczenia anafilaksji powinny być zatem łatwo dostępne. Jeśli taka reakcja wystąpi, należy przerwać dalsze wstrzykiwanie produktu Relfydess i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### Rozprzestrzenianie się efektu działania toksyny

Dane dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu innych zarejestrowanych produktów toksyny botulinowej sugerują, że działanie toksyny botulinowej (takie jak podwójne widzenie, niewyraźne widzenie i opadanie powieki) może być obserwowane poza miejscem podania produktu leczniczego (patrz punkt 4.8). Ponadto bardzo rzadko zgłaszano działania niepożądane związane z rozprzestrzenianiem się działania toksyny poza miejsce wstrzyknięcia i mogą one obejmować astenię, uogólnione osłabienie mięśni, dysfagię, dysfonię, dyzartrię, nietrzymanie moczu i trudności z oddychaniem. Objawy te są zgodne z mechanizmem działania toksyny botulinowej i były zgłaszane od kilku godzin do kilku tygodni po wstrzyknięciu.

Trudności z przełykaniem i oddychaniem mogą zagrażać życiu, a w przeszłości odnotowano przypadki zgonów związanych z rozprzestrzenianiem się toksyn. Pacjenci z istniejącymi wcześniej trudnościami z połykaniem lub oddychaniem mogą być bardziej podatni na wystąpienie tych powikłań.

W szczególności, po leczeniu toksyną botulinową zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zgonów w kontekście pacjentów z dysfagią, pneumopatią lub znaczną astenią. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Relfydess u takich pacjentów.

Należy zalecić pacjentom lub ich opiekunom natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia zaburzeń połykania, mowy lub oddychania.

#### Istniejące wcześniej zaburzenia nerwowo-mięśniowe

Produkt leczniczy Relfydess należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem lub klinicznymi objawami wyraźnych zaburzeń przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. U tych pacjentów może występować zwiększona wrażliwość na substancje takie jak toksyna botulinowa, a po leczeniu może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni (w tym ogólnoustrojowe skutki ciężkiej dysfagii i upośledzenia oddychania). W niektórych z tych przypadków dysfagia trwała kilka miesięcy i wymagała założenia zgłębnika żołądkowego.

#### Wcześniejsze schorzenia w miejscu wstrzyknięcia

Należy zachować ostrożność w stosowaniu produktu leczniczego Relfydess podczas stanu zapalnego w proponowanym miejscu wstrzyknięcia lub w przypadku nadmiernego osłabienia lub atrofii w docelowym mięśniu (mięśniach).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Relfydess u pacjentów z wyraźną asymetrią twarzy, opadaniem powiek, nadmierną wiotkością skóry (taką jak dermatochalazja, patrz punkt 5.1), głębokimi bliznami skórnymi lub grubą warstwą łojową skóry.

#### Okulistyczne działania niepożądane

Podczas stosowania toksyny botulinowej może wystąpić suchość oka, zmniejszone wydzielanie łez, zmniejszone mruganie i zaburzenia rogówki. Jeśli objawy suchego oka (np. podrażnienie oka, światłowstręt lub zmiany widzenia) utrzymują się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do okulisty. Podczas stosowania toksyny botulinowej może wystąpić zwiększone łzawienie.

#### Atrofia mięśni

Wystąpienie zaniku mięśni jest spodziewane po wielokrotnym leczeniu toksyną botulinową wtórnego do wiotkiego paraliżu leczonych mięśni.

#### Powstawanie przeciwciał

Wstrzyknięcia w częstszych odstępach czasu lub w większych dawkach mogą zwiększać ryzyko powstawania przeciwciał neutralizujących toksynę botulinową. Z klinicznego punktu widzenia powstawanie przeciwciał neutralizujących może zmniejszać skuteczność późniejszego leczenia.

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Zawartość potasu i sodu

Ten lek zawiera potas w ilości mniejszej niż 1 mmol (39 mg) na fiolkę 150 jednostek, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za “wolny od potasu”.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę 150 jednostek, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za “wolny od sodu”.

#### Zawartość polisorbatu 80

Ten lek zawiera 1,6 mg polisorbatu 80 na fiolkę 150 jednostek, co odpowiada 1,1 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Jednoczesne leczenie produktem Relfydess i aminoglikozydami lub innymi lekami zaburzającymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (np. lekami podobnymi do kurary lub innymi produktami zawierającymi toksynę botulinową w innych miejscach) należy stosować wyłącznie z zachowaniem ostrożności, ponieważ działanie toksyny botulinowej może być nasilone.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania toksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie w odniesieniu do toksycznego wpływu na rozrodczość, z wyjątkiem wysokich dawek powodujących toksyczne działanie na matkę (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt leczniczy Relfydess nie powinien być stosowany w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Relfydess jest wydzielany do mleka kobiet. Nie badano wydzielania produktu Relfydess z mlekiem u zwierząt. Produktu leczniczego Relfydess nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

#### Płodność

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Relfydess na płodność. Nie ma dowodów na bezpośredni wpływ toksyny botulinowej typu A na płodność w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Zgłaszano, że inne produkty zawierające toksynę botulinową wywierają niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i/lub obsługiwanie maszyn. Istnieje potencjalne ryzyko miejscowego osłabienia mięśni lub zaburzeń widzenia związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Relfydess, które mogą tymczasowo upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość działań niepożądanych zgłaszanych po jednokrotnym podaniu produktu leczniczego Relfydess u pacjentów otrzymujących  $\geq 50$  jednostek we wszystkich kontrolowanych placebo badaniach w programie rozwojowym miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęściej

zgłaszanych działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia i ból głowy, występujące odpowiednio u około 7% i 5% pacjentów.  
Na ogół reakcje związane z leczeniem/techniką wstrzyknięcia występowały w ciągu pierwszego miesiąca po wstrzyknięciu i były przemijające.

W przypadku połączonego leczenia zmarszczek gładzizny i bocznych zmarszczek w okolicy kąta oka charakter i częstość występowania działań niepożądanych były porównywalne do obserwowanych w przypadku leczenia poszczególnych wskazań.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono jak poniżej:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### **Tabela 2: Zmarszczki gładzizny czoła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**

Następujące działania niepożądane zaobserwowano u pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Relfydess w celu tymczasowej poprawy wyglądu umiarkowanych do ciężkich zmarszczek gładzizny czoła.

<b>Klasyfikacja organów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia układu odpornościowego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia wzroku	Często	Opadanie powiek
	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia, suche oko, astenopia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Opadanie brwi, pokrzywka
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Niezbyt często	Oslabienie mięśni, skurcz mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. zasinienie, obrzęk, świąd, ból, dyskomfort, krwihak, nadwrażliwość i ciepło)

#### **Tabela 3: Zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym do ciężkich**

Następujące działania niepożądane zaobserwowano u pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Relfydess w celu tymczasowej poprawy wyglądu umiarkowanych do ciężkich zmarszczek w okolicy bocznego kąta oka.

<b>Klasyfikacja organów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia układu odpornościowego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Suche oko, astenopia, obrzęk powieki
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Niezbyt często	Oslabienie mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, ból i zasinienie)

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie

podejrzewane działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Zbyt wysokie dawki mogą powodować odległe i głębokie porażenie nerwowo-mięśniowe z różnymi objawami. Może być wymagane wspomaganie oddychania w przypadku zbyt wysokich dawek powodujących paraliż mięśni układu oddechowego. W przypadku przedawkowania pacjent powinien być monitorowany medycznie przez kilka tygodni pod kątem jakichkolwiek oznak i (lub) objawów nadmiernego osłabienia mięśni lub paraliżu mięśni. Może być konieczne leczenie objawowe.

Objawy przedawkowania mogą nie wystąpić bezpośrednio po wstrzyknięciu.

Należy rozważyć przyjęcie do szpitala w przypadku pacjentów z objawami przedawkowania toksyny botulinowej (np. połączenie osłabienia mięśni, opadanie powiek, podwójne widzenie, zaburzenia połykania i mowy lub paraliż mięśni układu oddechowego).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki zwiotczające mięśnie, działające obwodowo

Kod ATC: M03AX01. M03AX01

##### Mechanizm działania

Podstawowym efektem farmakodynamicznym toksyny botulinowej typu A jest chemiczne odnerwienie leczonego mięśnia, skutkujące mierzalnym zmniejszeniem złożonego potencjału czynnościowego mięśnia. Powoduje to miejscowe zmniejszenie aktywności mięśni.

Po wstrzyknięciu domięśniowym toksyna wywołuje paraliż dotkniętego mięśnia, co tymczasowo zmniejsza jego aktywność. Efekt ten utrzymuje się przez dłuższy czas, dopóki połączenie nerwowo-mięśniowe nie zregeneruje się i aktywność mięśni nie powróci.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Dane opisane poniżej odzwierciedlają wyniki badań fazy III kontrolowanych placebo READY- 1, READY- 2 i READY- 3. Łącznie 1 012 pacjentów było leczonych w 3 kluczowych badaniach, w tym 806 pacjentów było leczonych produktem Relfydess i 206 pacjentów otrzymywało placebo.

Dodatkowych 902 pacjentów leczonych produktem Relfydess uczestniczyło w otwartym długoterminowym badaniu bezpieczeństwa (READY- 4). We wszystkich badaniach fazy III 1708 pacjentów było leczonych produktem Relfydess.

Początek działania odnotowano w ciągu 1 dnia (do 39% i 34% odpowiednio w przypadku zmarszczek gładziny i zmarszczek w bocznych kątach oka), z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą od 2 do 3 dni. Efekt leczenia wykazano przez 6 miesięcy, przy czym do 75% pacjentów nie powróciło do stanu wyjściowego.



Pacjenci otrzymujący  $\geq 50$  jednostek Relfydess (łącznie 1699) zostali przebadani pod kątem tworzenia przeciwciał przeciwleukowych (ADA) na początku i po każdym leczeniu. Dane kliniczne sugerują możliwość wystąpienia niskiego miana ADA u niektórych osób po leczeniu; ogólnie 1,1% pacjentów uzyskało pozytywny wynik testu na obecność ADA. Można wnioskować o niskiej immunogenności produktu Relfydess.

### **Zmarszczki gładziny czoła (READY- 1 i READY- 3)**

W dwóch kluczowych wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy 451 pacjentów było leczonych GL zalecaną dawką 50 jednostek. W badaniu READY- 1 oceniano leczenie produktem Relfydess wyłącznie GL; w badaniu READY- 3 oceniano leczenie skojarzone GL i LCL.

Pierwszorzędową skutecznością był odsetek osób, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako osiągnięcie wyniku 0 lub 1 w zakresie nasilenia zmarszczek gładziny czoła w skali GL- ILA 4- Point Photographic Scale przy maksymalnym zmarszczeniu podczas wizyty w 1. miesiącu. Większość pacjentów zarówno w grupie otrzymującej Relfydess, jak i placebo miała ciężkie zmarszczki mimiczne na początku badania, zgodnie z ustaleniami badacza (odpowiednio 74,5% i 75,8%). Pacjenci z nadmierną wiotkością skóry w obszarze leczenia lub w okolicy okołoczołowej zostali wykluczeni z badań. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, był statystycznie istotnie większy ( $p < 0,001$ ) w grupie Relfydess w porównaniu z grupą placebo po 1 miesiącu (Tabela 4).

**Tabela 4: Ocena skuteczności leczenia zmarszczek gładziny czoła przez badacza<sup>a</sup> (% i liczba pacjentów) w 1. miesiącu<sup>b</sup> w badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, populacja mITT<sup>c</sup>**

Badanie	Relfydess 50 jednostek GL	Relfydess 50 jednostek GL i 60 jednostek LCL	Placebo
READY- 1, tylko GL	96.3% N = 199	-	4.5% N = 67
READY- 3, LCL i GL	94.3% N = 106	96.3% N = 108	1.8% N = 55

<sup>a</sup> osiągnęli wynik 0 (brak) lub 1 (łagodny) w zakresie nasilenia GL na GL- ILA

<sup>b</sup> Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności w 30. dniu;  $p < 0,001$

<sup>c</sup> Zmodyfikowana populacja z zamiarem leczenia (mITT) obejmowała wszystkich uczestników, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali badany produkt i byli analizowani zgodnie ze schematem randomizacji. Uczestnicy z oceną w skali fotograficznej i kategoryjnej w 1. miesiącu przeprowadzoną podczas wizyty zdalnej zostali wykluczeni z populacji mITT

W przypadku uczestników badania READY-1 odpowiedź (osiągnięcie 0 lub 1 w skali GL-ILA przy maksymalnym zmarszczeniu) była statystycznie istotnie większa w przypadku produktu leczniczego Relfydess w porównaniu z placebo od 7. dnia do 6. miesiąca ( $p < 0,001$ ), jak pokazano w tabeli 5.

**Tabela 5: READY-1 ocena badacza przeprowadzona na żywo (ILA) dotycząca stopnia nasilenia marszczenia (GL) – wskaźnik dotyczący uczestników<sup>a</sup> (%) po wstrzyknięciu, populacja ITT<sup>b</sup>**

Punkt czasowy po wstrzyknięciu	Relfydess (N=223)	Placebo (N=74)
	GL-ILA	GL-ILA
Dzień 7	93.2%	4.3%
Dzień 14	96.4%	6.3%
Miesiąc 1	96.4%	4.7%
Miesiąc 2	92.9%	8.9%
Miesiąc 3	73.7%	7.9%
Miesiąc 4	53.7%	6.3%
Miesiąc 5	39.7%	6.3%
Miesiąc 6	23.6%	1.5%

<sup>a</sup> Zdefiniowany jako posiadający stopień nasilenia GL wynoszący 2 (umiarkowany) lub 3 (ciężki) na początku badania i wynoszący 0 (brak) lub 1 (łagodny) podczas danej wizyty, zgodnie ze skalą nasilenia GL-ILA.

<sup>b</sup> Populacja z zamiarem leczenia (ITT) obejmowała wszystkich uczestników, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali badany produkt i byli analizowani zgodnie ze schematem randomizacji.

W przypadku stosowania w leczeniu skojarzonym z LCL w badaniu READY-3, odpowiedź (osiągnięcie 0 lub 1 na GL-ILA przy maksymalnym marszczeniu) była statystycznie istotnie wyższa (nominalne  $p < 0,001$ ) w grupie Relfydess-GL/Relfydess-LCL w porównaniu z placebo GL/placebo LCL przez 6 miesięcy po leczeniu.

### **Zmarszczki w okolicy bocznych kątów oka (READY- 2 i READY- 3)**

W dwóch kluczowych wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach III fazy 471 pacjentów było leczonych LCL zalecaną dawką 60 jednostek. W badaniu READY- 2 oceniano leczenie produktem Relfydess wyłącznie LCL; w badaniu READY- 3 oceniano leczenie skojarzone GL i LCL.

Pierwszorzędową skutecznością był odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, zdefiniowana jako osiągnięcie wyniku 0 lub 1 w zakresie nasilenia zmarszczek w bocznych kątach oka w skali LCL- ILA 4- Point Photographic Scale (LCL-Investigator Live Assessment) przy maksymalnym uśmiechu, podczas wizyty w 1. miesiącu. Pacjenci z nadmierną wiotkością skóry w obszarze leczenia lub w okolicy okołoooczdowej zostali wykluczeni z badania. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, był statystycznie istotnie większy ( $p < 0,001$ ) w grupie Relfydess w porównaniu z grupą placebo po 1 miesiącu (Tabela 6).

**Tabela 6: Ocena skuteczności leczenia zmarszczek w bocznych kątach oka przez badacza<sup>a</sup> (% i liczba pacjentów) w 1. miesiącu<sup>b</sup> w badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, populacja mITT<sup>c</sup>**

Badanie	Relfydess 60 jednostek LCL	Relfydess 60 jednostek LCL i 50 jednostek GL	Placebo
READY- 2, tylko LCL	87.2% N = 204	-	11.9% N = 69
READY- 3, LCL i GL	78.1% N = 117	83.3% N = 108	19.3% N = 55

<sup>a</sup> uzyskali wynik 0 (brak) lub 1 (łagodny) w skali nasilenia LCL na stronie LCL- ILA

<sup>b</sup> Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności w 30. dniu;  $p < 0,001$

<sup>c</sup> Zmodyfikowana populacja z zamiarem leczenia (mITT) obejmowała wszystkich uczestników, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali badany produkt i byli analizowani zgodnie ze schematem randomizacji. Uczestnicy z oceną w skali fotograficznej i kategorialnej w 1. miesiącu przeprowadzoną podczas wizyty zdalnej zostali wykluczeni z populacji mITT

W przypadku uczestników badania READY-2 odpowiedź (osiągnięcie 0 lub 1 w skali LCL-ILA przy maksymalnym uśmiechu) była statystycznie istotnie większa w przypadku Relfydess w porównaniu z placebo od dnia 7 do 6 miesięcy ( $p \leq 0,002$ ), jak pokazano w tabeli 7.

**Tabela 7: READY-2 ocena badacza przeprowadzona na żywo (ILA) dotycząca stopnia nasilenia (LCL) – wskaźnik dotyczący uczestników<sup>a</sup> (%) po wstrzyknięciu, populacja ITT<sup>b</sup>**

Punkt czasowy Po wstrzyknięciu	Relfydess (N=230)	Placebo (N=73)
	LCL-ILA	LCL-ILA
Dzień 7	82.5%	8.5%
Dzień 14	89.7%	11.4%
Miesiąc 1	87.5%	11.8%
Miesiąc 2	76.3%	14.3%
Miesiąc 3	59.8%	14.9%
Miesiąc 4	45.7%	10.9%

Miesiąc 5	32.1%	6.2%
Miesiąc 6	23.3%	7.2%

<sup>a</sup> Zdefiniowany jako posiadający stopień nasilenia LCL wynoszący 2 (umiarkowany) lub 3 (ciężki) na początku badania i 0 (brak) lub 1 (łagodny) podczas danej wizyty, zgodnie z oceną w skali nasilenia LCL-ILA.

<sup>b</sup> Populacja z zamiarem leczenia (ITT) obejmowała wszystkich uczestników, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali badany produkt i byli analizowani zgodnie ze schematem randomizacji.

W przypadku stosowania w leczeniu skojarzonym z GL w badaniu READY-3 odpowiedź (osiągnięcie 0 lub 1 w skali LCL-ILA przy maksymalnym uśmiechu) była statystycznie istotnie wyższa (nominalne  $p \leq 0,007$ ) w grupie Relfydess GL/Relfydess LCL w porównaniu z grupą placebo GL/placebo LCL we wszystkich punktach czasowych po leczeniu z wyjątkiem miesiąca 6.

### ***Badanie poziomu satysfakcji pacjentów z leczenia i funkcja psychologiczna***

Funkcjonowanie psychologiczne pacjenta obserwowano za pomocą skali funkcjonowania psychologicznego FACEQ™.

Skala FLTSQ (Facial Line Treatment Satisfaction Questionnaire) została wykorzystana do obserwacji zadowolenia pacjenta z wyglądu GL i/lub LCL, a także do obserwacji zadowolenia pacjenta z leczenia.

Odpowiedzi w skali funkcjonowania psychologicznego FACE-Q™ i skali FLTSQ wskazywały, że osoby leczone produktem leczniczym Relfydess wykazywały poprawę funkcjonowania psychologicznego i były bardziej zadowolone z leczenia i wyglądu niż osoby otrzymujące placebo we wszystkich punktach czasowych po leczeniu. Jak oceniono na podstawie FACE-Q™ i FLTSQ, pozytywne funkcjonowanie psychologiczne i zadowolenie pacjentów utrzymywały się przez 6 miesięcy po leczeniu.

### ***Badanie otwarte (READY- 4)***

W wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy III READY- 4, produkt Relfydess podawano w dawce do 110 jednostek na zabieg i do 4 powtórnych zabiegów w każdym wskazaniu (łącznie do 7 zabiegów GL i/lub LCL w ciągu 52 tygodni). Wskaźniki odpowiedzi określone przez badacza w 4. tygodniu utrzymywały się w powtarzanych cyklach w zmarszczkach gładziny przy maksymalnym zmarszczeniu w podgrupie 175 uczestników otrzymujących 4 cykle leczenia (79,4% w 1. cyklu leczenia i 80,0% w 4. cyklu leczenia). Odpowiednie wskaźniki odpowiedzi u 186 pacjentów otrzymujących 4 cykle leczenia w przypadku bocznych linii w kątach oczu przy maksymalnym uśmiechu wynosiły 64,5% w cyklu leczenia 1 i 60,2% w cyklu leczenia 4.

### **Dzieci i młodzież**

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań produktu Relfydess we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu czasowej poprawy wyglądu umiarkowanych do ciężkich zmarszczek gładziny przy maksymalnym zmarszczeniu brwi oraz zmarszczek w bocznych kątach oka widocznych przy maksymalnym uśmiechu (informacje dotyczące stosowania w pediatrii, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nie oczekuje się, aby produkt leczniczy Relfydess był obecny we krwi obwodowej w mierzalnych poziomach po wstrzyknięciu domięśniowym w zalecanej dawce. Z tego względu nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej, toksyczności przewlekłej i tolerancji miejscowej w miejscu wstrzyknięcia nie wykazały żadnych nietypowych działań niepożądanych miejscowych lub ogólnoustrojowych przy klinicznie istotnych poziomach dawek.

Dane literaturowe wskazują, że toksyny botulinowe wykazują krótki okres półtrwania we krwi i ograniczoną dyfuzję w tkankach, w tym przez łożysko. W dawkach poniżej wyraźnej toksyczności rodzielskiej toksyna botulinowa nie miała negatywnego wpływu na płodność lub funkcje rozrodcze u królików. Codzienne domięśniowe podawanie toksyny botulinowej ciężarnym szczurom lub królikom w okresie organogenezy powodowało zmniejszenie masy ciała płodu i zmniejszenie kostnienia szkieletu, zwłaszcza przy wyższych dawkach związanych ze znaczną toksycznością dla matki.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu wodorofosforan dwuwodny  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Potasu chlorek  
Sodu chlorek  
Polisorbat 80  
L-tryptofan  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

### 6.3 Okres ważności

18 miesięcy

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwartą fiołkę można umieścić w temperaturze pokojowej 25°C i chronić przed światłem.

Wykazano stabilność produktu leczniczego Relfydess (nieotwarta fiołka) do 24 godzin w temperaturze pokojowej.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

#### Rodzaj pojemnika/zamknięcia

Fiołka ze szkła typu I, z korkiem bromobutylovym i aluminiowym wieczkiem z polipropylenową nakładką typu flip-off.

#### Zawartość pojemnika

Każda fiołka zawiera 150 jednostek toksyny botulinowej typu A w 1,5 ml roztworu.

#### Wielkości opakowań:

Opakowanie zawierające 1 lub 10 fiołek roztworu do wstrzykiwań Relfydess 100 jednostek/ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu do stosowania**

Natychmiast po leczeniu pacjenta wszelkie pozostałości Relfydess, które mogą znajdować się w fiolce lub strzykawce, należy inaktywować rozcieńczonym podchlorynem sodu (0,1% NaOCl) lub roztworem wodorotlenku sodu (1% NaOH).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymogami.

### **ZALECENIA W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA JAKIEGOKOLWIEK INCYDENTU PODCZAS PRZYGOTOWYWANIA TOKSYNY BOTULINOWEJ**

- Wszelkie wycieki produktu należy wytrzeć suchym, chłonnym materiałem. Materiał należy utylizować zgodnie z lokalnymi przepisami.
- Zanieczyszczone powierzchnie należy oczyścić rozcieńczonym roztworem podchlorynu lub wodorotlenku sodu, a następnie wysuszyć.
- W przypadku stłuczenia fiolki należy postępować w sposób opisany powyżej, ostrożnie zbierając kawałki stłuczonego szkła i wycierając produkt, unikając skaleczeń skóry.
- W przypadku kontaktu produktu ze skórą należy umyć dotknięty obszar wodą z mydłem.
- Jeśli produkt dostanie się do oczu, należy je dokładnie przepłukać dużą ilością wody lub okulistycznym roztworem do przemywania oczu.
- Jeśli produkt wejdzie w kontakt z raną, skaleczeniem lub uszkodzoną skórą, należy dokładnie spłukać dużą ilością wody i skontaktować się z lekarzem.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji użytkowania, obsługi i utylizacji.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ipsen Pharma  
65 Quai Georges Gorse  
F-92100 Boulogne-Billancourt  
Francja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr:

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**