

12. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Relfydess, injektionsvæske, opløsning**

BT_1000x858pxDette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

**0. D.SP.NR.**

33563

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Relfydess

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Botulinumtoksin type A 100 enheder/ml, fremstillet af *Clostridium botulinum*, uden sammensatte proteiner.

Styrkeenhederne er specielle for Relfydess og er ikke indbyrdes udskiftelige med andre præparater med botulinumtoksin.

Hvert hætteglas indeholder 150 enheder i 1,5 ml opløsning.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Én ml opløsning indeholder 1,1 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar, farveløs til lysegul opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Relfydess er indiceret til midlertidig forbedring af udseendet af:

* Moderate til svære glabellarynker ved maksimal panderynken
* Moderate til svære rynker i laterale canthus ved maksimal smilen

alene eller i kombination, hos voksne patienter under 65 år, når sværhedsgraden af disse rynker har væsentlig psykologisk indvirkning på patienten.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingsintervallet bør ikke være under 12 uger.

Virkningen og sikkerheden ved gentagen administration af dette produkt i mere end 52 uger er ikke undersøgt.

Den kumulative dosis skal tages i betragtning, hvis andre botulinumtoksin-produkter anvendes eller har været anvendt til behandling af andre indikationer.

Dosering

Styrkeenhederne er specielle for Relfydess og er ikke indbyrdes udskiftelige med andre præparater med botulinumtoksin.

Relfydess er klar til brug med en koncentration på 10 enheder pr. 0,1 ml. Produktet skal ikke rekonstitueres.

**Tabel 1: Doseringsanvisninger for Relfydess**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Behandling(er)** | **Samlet anbefalet dosis** | **Dosis pr. injektion** |
| Glabellarynker (GL) | 50 enheder (0,5 ml) | 5 injektioner à 10 enheder (0,1 ml):  2 injektioner på hver side i corrugator-musklen og 1 injektion ved procerus-musklen tæt på den nasofrontale vinkel (se **figur 1**) |
| Rynker i laterale canthus (LCL) | 60 enheder (0,6 ml) | 6 injektioner à 10 enheder (0,1 ml):  3 injektioner på hver side i orbicularis oculi-musklen (se **figur 2**) |
| Kombineret behandling af glabellarynker og rynker i laterale canthus | 110 enheder (1,1 ml) | I alt 11 injektioner à 10 enheder (0,1 ml) til kombineret GL og LCL |

*Generel information*

I tilfælde af manglende eller nedsat virkning af behandlingen efter gentagne injektioner bør andre metoder tages i brug. I tilfælde af manglende virkning efter første behandling kan følgende fremgangsmåder overvejes:

* Årsagerne til behandlingssvigt analyseres, for eksempel injektion i de forkerte muskler, forkert injektionsteknik eller dannelse af toksinneutraliserende antistoffer.
* Reevaluering af relevansen af behandling med botulinumtoksin A.

*Pædiatrisk population*

Relfydess' sikkerhed og virkning hos børn op til 18 år er ikke klarlagt.

Anvendelse af Relfydess anbefales ikke til patienter under 18 år.

*Ældre*

Der er begrænsede kliniske fase 3-data om anvendelse af Relfydess til patienter på 65 år og derover.

Administration

Relfydess må kun administreres af læger, der har de nødvendige kvalifikationer og ekspertisen inden for denne behandling og med det nødvendige udstyr i overensstemmelse med de nationale retningslinjer og lovgivningen.

Intramuskulær anvendelse.

Dosering og behandlingsintervaller afhænger af en vurdering af den enkelte patients respons, men må ikke overstige de maksimalt tilladte doser, og behandlingsintervallet skal vare mindst 12 uger.

Hvert hætteglas må kun anvendes til en enkelt patient i en enkelt behandling. Eventuelt resterende produkt efter behandlingen skal kasseres.

For at forebygge krydsinfektioner skal der anvendes aseptisk teknik og standardpraksis. For instruktioner om håndtering og bortskaffelse af hætteglassene, se pkt. 6.6.

Mediantiden indtil virkningen indtræffer er 2-3 dage. Nogle patienter har dog rapporteret om en virkning efter 1 dag. Virkning af behandlingen er påvist i op til 6 måneder. Op mod 75 % af patienterne vender ikke tilbage til tilstanden ved baseline.

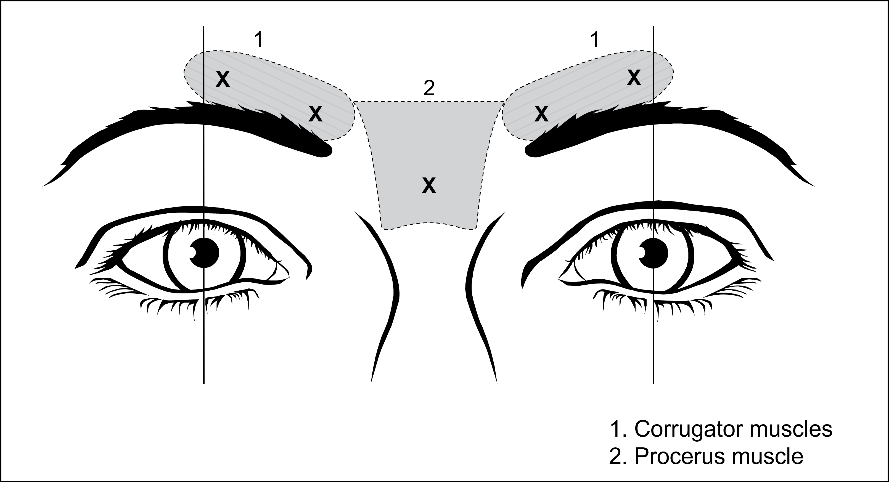
*Glabellarynker*

Den anbefalede dosis til behandling af glabellarynker hos voksne er i alt 50 enheder/0,5 ml, der administreres som en intramuskulær injektion, inddelt ligeligt (10 enheder/0,1 ml pr. injektion) på hver af de fem intramuskulære injektionssteder (se **figur 1**): 2 injektioner på hver side i corrugator-musklen og 1 injektion ved procerus-musklen tæt på den nasofrontale vinkel. De anatomiske referencepunkter er nemmere at identificere ved palpering og observation af patienten ved maksimal panderynken. Før og under injektionen trykkes tommel- eller pegefinger godt fast under orbitalranden for at undgå ekstravasation under randen. Kanylens skråkant skal pege opad og medialt under injektionen.

Følgende foranstaltninger skal træffes for at mindske risikoen for øjenlågsptose:

* Undgå injektioner tæt på levator palpebrae superioris-musklen, især hos patienter med meget nedsunkne øjenbryn.
* Injektioner i laterale corrugator-muskel bør placeres mindst 1 cm over den benede supraorbitale forhøjning.
* Sørg for, at den injicerede dosis (volumen) er nøjagtig.
* Undgå injektioner tættere end 1 cm over midten af øjenbrynet.

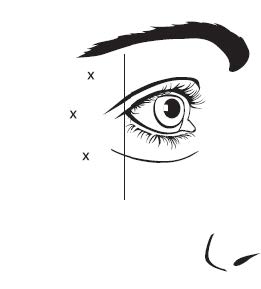
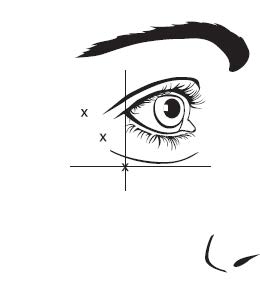
**Figur 1: Injektionssteder ved behandling af glabellarynker**



*Rynker i laterale canthus*

Den anbefalede dosis til behandling af rynker i laterale canthus hos voksne er i alt 60 enheder/0,6 ml, der administreres som en intramuskulær injektion, inddelt ligeligt i 10 enheder/0,1 ml på hver af de seks intramuskulære injektionssteder (se **figur 2**): Valgmulighed 1 og valgmulighed 2): 3 injektioner (30 enheder/0,3 ml) på hver side af orbicularis oculi-musklen. Injektionerne skal gives med kanylens skråkant pegende opad og væk fra øjet i orbicularis oculi-musklen. Injicér som i valgmulighed 1, hvis rynkerne i området ud for laterale canthus findes både over og under canthus. Injicér som i valgmulighed 2, hvis rynkerne i området ud for laterale canthus fortrinsvis er under laterale canthus.

**Figur 2: Injektionssteder ved behandling af rynker i laterale canthus**

**Valgmulighed 1: Over og under laterale canthus Valgmulighed 2: Under laterale canthus**

De anatomiske referencepunkter for laterale canthus er nemmere at identificere ved palpering og observation af patienten ved maksimal smilen. Der skal udvises forsigtighed for ikke at injicere i zygomaticus major/minor for at undgå, at munden hænger lateralt og et asymmetrisk smil.

*Kombineret behandling af glabellarynker og rynker i laterale canthus*

Ved kombineret behandling af glabellarynker og rynker i laterale canthus skal den respektive, individuelle dosering og administration følges for en samlet dosis på 110 enheder/1,1 ml Relfydess.

Den anbefalede dosis ved behandling af glabellarynker er 50 enheder/0,5 ml (10 enheder/0,1 ml pr. injektion) på hvert af de fem intramuskulære injektionssteder. Den anbefalede dosis ved behandling af rynker i laterale canthus er 60 enheder/0,6 ml (10 enheder/0,1 ml på hvert af de seks intramuskulære injektionssteder).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Forekomst af infektion på de foreslåede injektionssteder.

Forekomst af myasthenia gravis, Lambert-Eaton-syndrom eller amyotrofisk lateral sklerose.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Relfydess må ikke injiceres i et blodkar.

Som det er tilfældet med alle intramuskulære injektioner, anbefales anvendelse af Relfydess ikke til patienter, som har forlænget blødningstid.

Patienter, der behandles med den anbefalede dosis, kan opleve overdreven muskelsvækkelse.

Hvert hætteglas med Relfydess må kun anvendes til en enkelt patient i en enkelt behandling.

Eventuelt overskydende produkt skal bortskaffes som beskrevet i pkt. 6.6. Der skal udvises særlig forsigtighed i forbindelse med inaktivering og bortskaffelse af ubrugt opløsning (se pkt. 6.6).

Overfølsomhedsreaktioner

Der er indberettet alvorlige og/eller akutte overfølsomhedsreaktioner for botulinumtoksin-produkter, og der kan i meget sjældne tilfælde opstå anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.8). Disse reaktioner inkluderer anafylaksi, serumsyge, urticaria, bløddelsødem og dyspnø. Det nødvendige udstyr og lægemidler (herunder adrenalin) til behandling af anafylaksi skal derfor være umiddelbart tilgængeligt*.* Yderligere injektion af Relfydess skal afbrydes, hvis en sådan reaktion opstår, og relevant medicinsk behandling skal straks iværksættes.

Spredning af toksinets virkning

Sikkerhedsdata post-marketing fra andre godkendte botulinumtoksin-produkter tyder på, at virkninger af botulinumtoksinet (for eksempel diplopi, sløret syn og ptose) kan observeres ud over det lokale injektionssted (se pkt. 4.8). Desuden er der i meget sjældne tilfælde rapporteret om bivirkninger af botulinumtoksin, der kan være forbundet med spredning af toksinets effekt fjernt fra injektionsstedet, og som indbefatter asteni, generaliseret muskelsvækkelse, dysfagi, dysfoni, dysartri, urininkontinens samt vejrtrækningsbesvær. Disse symptomer svarer til botulinumtoksins virkningsmekanisme og er blevet indberettet timer til uger efter injektion.

Synke- og vejrtrækningsbesvær kan være livstruende, og der har været rapporter om dødsfald forbundet med spredning af toksinets virkninger. Patienter med eksisterende synke- eller vejrtrækningsbesvær kan være mere modtagelige over for disse komplikationer. Mere specifikt er der efter behandling med botulinumtoksin indberettet meget sjældne tilfælde af dødsfald hos patienter med dysfagi, pneumopati eller signifikant asteni. Relfydess anbefales derfor ikke til sådanne patienter.

Patienten eller omsorgsgiveren skal tilrådes at kontakte en læge øjeblikkeligt, hvis patienten får problemer med at synke, tale eller trække vejret.

Eksisterende neuromuskulære sygdomme

Relfydess skal anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for eller klinisk evidens for udtalt neuromuskulær transmissionsdefekt. Disse patienter kan have øget følsomhed over for stoffer som botulinumtoksin, og der kan opstå svær muskelsvækkelse (inklusive systemiske virkninger af svær dysfagi og respiratorisk svækkelse) efter behandlingen. I nogle af disse tilfælde har dysfagien varet adskillige måneder og krævet indsættelse af en gastrisk ernæringssonde.

Eksisterende tilstande på injektionsstedet

Der skal udvises forsigtighed, hvis Relfydess anvendes ved forekomst af inflammation på det eller de foreslåede injektionssteder, eller hvis der er kraftig svækkelse eller atrofi i den eller de muskler, der rammes.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Relfydess anvendes til patienter, der har udtalt asymmetri, ptose, slaphed i huden (for eksempel dermatochalasis; se pkt. 5.1), dyb ardannelse i huden eller kraftig sebakøs hud i ansigtet.

Oftalmiske bivirkninger

Der kan opstå øjentørhed, mindsket tåreproduktion, reduceret blinken samt cornealidelser efter anvendelse af botulinumtoksiner. Det bør overvejes at henvise patienten til øjenlæge, hvis symptomerne på øjentørhed (fx øjenirritation, fotofobi eller synsforandringer) varer ved. Der kan opstå øget tåreflåd efter anvendelse af botulinumtoksiner.

Muskelatrofi

Muskelatrofi er forventeligt efter gentagen botulinumbehandling sekundært til de behandlede musklers lammelse.

Dannelse af antistoffer

Injektioner med hyppigere intervaller eller højere doser øger risikoen for dannelse af neutraliserende antistoffer mod botulinumtoksin. Klinisk kan dannelsen af neutraliserende antistoffer mindske den efterfølgende behandlings virkning.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer registreres tydeligt.

Indhold af kalium og natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol kalium (39 mg) pr. hætteglas med 150 enheder, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas med 150 enheder, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Indhold af polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 1,6 mg polysorbat 80 pr. hætteglas med 150 enheder, hvilket svarer til 1,1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig behandling med Relfydess og aminoglykosider eller andre midler, påvirker den neuromuskulære transmission (fx curare-lignende midler eller andre botulinumtoksinprodukter på andre steder) må kun ske med forsigtighed, da det kan forstærke virkningen af botulinumtoksin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af botulinumtoksin type A til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet ud over høje doser, som forårsager maternel toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Relfydess bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om Relfydess udskilles i human mælk. Udskillelsen af Reflydess i mælk er ikke undersøgt hos dyr. Relfydess må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende Relfydess' virkninger på fertiliteten. I dyreforsøg var der ingen tegn på nogen direkte virkning af botulinumtoksin A på fertiliteten (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Det er rapporteret, at andre botulinumtoksinprodukter i mindre eller moderat grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er en mulig risiko for lokaliseret muskelsvækkelse eller synsforstyrrelser forbundet med anvendelse af Relfydess. Dette kan midlertidigt nedsætte evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Størstedelen af de bivirkninger, der er indberettet efter en enkelt behandling med Relfydess hos patienter, der fik ≥ 50 enheder, i alle placebokontrollerede studier i udviklingsprogrammet var lette til moderate i styrke. De hyppigst indberettede bivirkninger var reaktioner på injektionsstedet samt hovedpine, der opstod hos henholdsvis cirka 7 % og 5 % af patienterne.

Generelt opstod reaktionerne forbundet med behandlingen/injektionsteknikken inden for den første måned efter injektionen og var forbigående.

Bivirkningernes beskaffenhed og hyppighed efter behandling af glabellarynker og rynker i laterale canthus var sammenlignelig med de bivirkninger, der er observeret efter behandling af patienter for de individuelle indikationer.

Bivirkningstabel

Bivirkningernes hyppighed klassificeres som følger:

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2: Moderate til svære glabellarynker**

Nedenstående bivirkninger er observeret hos patienter, som fik Relfydess administreret til midlertidig forbedring af udseendet af moderate til svære glabellarynker.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| Øjne | Almindelig | Øjenlågsptose |
| Ikke almindelig | Synsforringelse, øjentørhed, astenopi |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Øjenbrynsptose, urticaria |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Muskelsvækkelse, muskelspasmer |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Reaktioner på injektionsstedet (fx blå mærker, hævelse, pruritus, smerter, ubehag, hæmatom, overfølsomhed og varme) |

**Tabel 3: Moderate til svære rynker i laterale canthus**

Nedenstående bivirkninger er observeret hos patienter, som fik Relfydess administreret til midlertidig forbedring af udseendet af moderate til svære rynker i laterale canthus.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| Øjne | Ikke almindelig | Øjentørhed, astenopi, hævelse på øjenlåg |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Muskelsvækkelse |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Reaktioner på injektionsstedet (fx erythem, smerter og blå mærker) |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Overdosering kan medføre fjern og markant neuromuskulær lammelse med flere forskellige symptomer. Respiratorisk støtte kan være nødvendig, hvis overdosering medfører åndedrætslammelse. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres i flere uger for eventuelle tegn og/eller symptomer på svær muskelsvækkelse eller muskellammelse. Symptomatisk behandling kan være påkrævet.

Symptomerne på overdosering ses ikke nødvendigvis umiddelbart efter injektion.

Indlæggelse på hospitalet bør overvejes for patienter med symptomer på overdosering af botulinumtoksin (fx en kombination af muskelsvækkelse, ptose, diplopi, synke- og talebesvær eller åndedrætslammelse).

**4.10 Udlevering**

NBS (kun til sygehuse og speciallæger i dermatologi, venerologi, neurologi, oftalmologi og plastikkirurgi)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre muskelrelaxantia, perifert virkende midler

ATC-kode: M03AX01.

Virkningsmekanisme

Den primære farmakodynamiske virkning af botulinumtoksin type A er kemisk denervering af den behandlede muskel, som medfører et målbart fald i musklens sammensatte aktionspotentiale. Dette fører til lokaliseret nedsat muskelaktivitet.

Når toksinet injiceres intramuskulært, lammer det den ramte muskel. Dette nedsætter musklens aktivitet midlertidigt. Virkningen er vedvarende, indtil den neuromuskulære forbindelse er genoprettet, og musklens aktivitet vender tilbage.

Klinisk virkning og sikkerhed

De data, der beskrives nedenfor, afspejler resultaterne fra de placebokontrollerede fase III-studier READY‑1, READY‑2 og READY‑3. I alt 1.012 patienter blev behandlet i tre pivotale forsøg. Af disse blev 806 patienter behandlet med Relfydess, og 206 patienter blev behandlet med placebo. Der var desuden yderligere 902 Relfydess-behandlede patienter i et åbent langtidsstudie af sikkerheden (READY‑4). På tværs af alle fase III-studier blev 1.708 patienter behandlet med Relfydess.

Indtræden af en virkning blev rapporteret inden for 1 dag (op mod 39 % og 34 % i henholdsvis glabellarynker og rynker i laterale canthus) med en mediantid indtil virkningens indtræden på 2-3 dage. Virkning af behandlingen er påvist i op til 6 måneder. Op mod 75 % af patienterne vender ikke tilbage til tilstanden ved baseline.

Patienter, der fik ≥ 50 enheder Relfydess (1.699 i alt), blev testet for dannelse af antilægemiddel-antistof (ADA) ved baseline og efter hver behandling. Kliniske data tyder på, at muligheden for ADA i lav titer hos nogle personer efter behandling; samlet set blev 1,1 % af de testede personer testet positive for ADA. Det kan konkluderes, at immunogeniciteten for Relfydess er lav.

***Glabellarynker (READY‑1 og READY‑3)***

I to pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier i fase III blev 451 patienter behandlet i GL i den anbefalede dosis på 50 enheder. I READY‑1 blev kun behandling af GL med Relfydess undersøgt. I READY‑3 blev kombineret behandling af GL og LCL undersøgt.

Det primære effektmål var andelen af respondere, defineret som en opnået score på 0 eller 1 i sværhedsgraden af glabellarynker på GL‑ILA 4‑Point Photographic Scale ved maksimal panderynken ved besøget i måned 1. Størstedelen af patienter i både Relfydess- og placebogruppen havde ifølge investigator kraftige glabellarynker ved baseline (henholdsvis 74,5 % og 75,8 %). Patienter med kraftig slaphed i huden i behandlingsområdet eller det periorbitale område var udelukket fra studierne. Andelen af respondere var statistisk signifikant større (p < 0,001) i Relfydess-gruppen end i placebogruppen efter 1 måned (tabel 4).

**Tabel 4: Investigators vurdering af behandlingen af glabellarynkera (procentandel og antal patienter) i måned 1b i mITT-populationen i de dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studierc**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studie** | **Relfydess 50 enheder GL** | **Relfydess 50 enheder GL og 60 enheder LCL** | **Placebo** |
| READY‑1, kun GL | 96,3%  N = 199 | - | 4,5%  N = 67 |
| READY‑3, LCL og GL | 94,3%   N = 106 | 96,3%   N = 108 | 1,8% N = 55 |

a Opnåede en score på 0 (ingen) eller 1 (let) i sværhedsgraden af GL på GL‑ILA

b Primært effekt-endemål på dag 30; p < 0,001

c Den modificerede intention-to-treat-population (mITT-populationen) omfattede alle patienter, der var randomiseret og havde fået forsøgsproduktet, og som blev analyseret i henhold til randomiseringsplanen. Patienter med en vurdering (fotografisk og kategorimæssig skala) vurdering ved måned 1 via eksternt besøg var udelukket fra mITT-populationen.

Hos patienter i READY-1 var responset (0 eller 1 opnået på GL-ILA ved maksimal panderynken) statistisk signifikant større med Relfydess end med placebo fra dag 7 til og med 6 måneder frem (p < 0,001) som vist i tabel 5.

**Tabel 5: READY-1, Investigator Live Assessment (ILA) af GL's sværhedsgrad – responderratera (%) efter injektion, ITT-populationb**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tidspunkt Efter injektion** | **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 Defineret som en sværhedsgrad af GL på 2 (moderat) eller 3 (svær) ved baseline og på 0 (ingen) eller 1 (let) ved at givent besøg ifølge GL-ILA-skalaen  
b Intention-to-treat-populationen omfattede alle patienter, der var randomiseret og fik forsøgsproduktet, og som blev analyseret i henhold til randomiseringsplanen.

Ved anvendelse i kombineret behandling med LCL i READY-3 var responset (0 eller 1 opnået på GL‑ILA ved maksimal panderynken) statistisk signifikant højere (nominel p < 0,001) i Relfydess GL-/Relfydess LCL-gruppen end i placebo GL-/placebo LCL-gruppen i alle 6 måneder efter behandling.

***Rynker i laterale canthus (READY‑2 og READY‑3)***

I to pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier i fase III blev 471 patienter behandlet i LCL i den anbefalede dosis på 60 enheder. I READY‑2 blev kun behandling af LCL med Relfydess undersøgt. I READY‑3 blev kombineret behandling af GL og LCL undersøgt.

Det primære effektmål var andelen af patienter, som var respondere, defineret som en opnået score på 0 eller 1 i sværhedsgraden af rynker i laterale canthus på LCL‑ILA 4‑Point Photographic Scale (LCL Investigator Live Assessment) ved maksimal smilen ved besøget i måned 1. Patienter med kraftig slaphed i huden i behandlingsområdet eller det periorbitale område var udelukket fra studiet. Andelen af respondere var statistisk signifikant større (p < 0,001) i Relfydess-gruppen end i placebogruppen efter 1 måned (tabel 6).

**Tabel 6: Investigators vurdering af behandlingen af rynker i laterale canthusa (procentandel og antal patienter) i måned 1b i mITT-populationen i de dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studierc**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studie** | **Relfydess 60 enheder LCL** | **Relfydess 60 enheder LCL og 50 enheder GL** | **Placebo** |
| READY‑2, kun LCL | 87,2%   N = 204 | - | 11,9%   N = 69 |
| READY‑3, LCL og GL | 78,1%  N = 117 | 83,3% N = 108 | 19,3% N = 55 |

a Opnåede en score på 0 (ingen) eller 1 (let) i sværhedsgraden af LCL på LCL‑ILA

b Primært effekt-endemål på dag 30; p < 0,001

c Den modificerede intention-to-treat-population (mITT-populationen) omfattede alle patienter, der var randomiseret og havde fået forsøgsproduktet, og som blev analyseret i henhold til randomiseringsplanen. Patienter med en vurdering (fotografisk og kategorimæssig skala) vurdering ved måned 1 via eksternt besøg var udelukket fra mITT-populationen.

Hos patienter i READY-2 var responset (0 eller 1 opnået på LCL-ILA ved maksimal smilen) statistisk signifikant større med Relfydess end med placebo fra dag 7 til og med 6 måneder frem (p < 0,002) som vist i tabel 7.

**Tabel 7: READY-2, Investigator Live Assessment (ILA) af LCL's sværhedsgrad – responderratera (%) efter injektion, ITT-populationb**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tidspunkt**  **Efter injektion** | **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 Defineret som en sværhedsgrad af LCL på 2 (moderat) eller 3 (svær) ved baseline og på 0 (ingen) eller 1 (let) ved at givent besøg ifølge LCL-ILA-skalaen  
b Intention-to-treat-populationen omfattede alle patienter, der var randomiseret og fik forsøgsproduktet, og som blev analyseret i henhold til randomiseringsplanen.

Ved anvendelse i kombineret behandling med GL i READY-3 var responset (0 eller 1 opnået på LCL‑ILA ved maksimal smilen) statistisk signifikant højere (nominel p ≤ 0,007) i Relfydess GL-/Relfydess LCL-gruppen end i placebo GL-/placebo LCL-gruppen på alle tidspunkter efter behandling, undtagen måned 6.

***Patienternes tilfredshed og psykisk virkning***

Patienternes psykiske funktion blev registreret med anvendelse af FACE‑Q™-skalaen.

FLTSQ-skalaen (Facial Line Treatment Satisfaction Questionnaire) blev brugt til at registrere patienternes tilfredshed med udseendet af GL og/eller LCL og til at registrere patienternes tilfredshed med behandlingen.

Responser på FACE-Q™-skalaen and FLTSQ-skalaen viste, at de Relfydess-behandlede patienter havde forbedret psykisk funktion og var mere tilfredse med deres udseende og behandlingen end de placebobehandlede patienter på alle tidspunkter efter behandlingen. Ifølge FACE-Q™ og FLTSQ blev den positive psykiske funktion og patienternes tilfredshed oprethold i 6 måneder efter behandling.

***Åbent studie (READY‑4)***

I det åbne fase III-multicenterstudie READY‑4 blev Relfydess administreret med op til 110 enheder pr. behandling og op til 4 gentagne behandlinger for hver indikation (op til i alt 7 GL-behandlinger og/eller LCL-behandlinger over 52 uger). Responderraterne ved uge 4 blev ifølge investigator opretholdt over gentagne cyklusser i glabellarynker ved maksimal panderynken i undergruppen på 175 patienter, der fik 4 behandlingscyklusser (79,4 % i behandlingscyklus 1 og 80,0 % i behandlingscyklus 4). De tilsvarende responderrater hos 186 patienter, der fik 4 behandlingscyklusser af rynker i laterale canthus ved maksimal smilen var 64,5 % i behandlingscyklus 1 og 60,2 % i behandlingscyklus 4.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Relfydess i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling i form af midlertidig forbedring af udseendet af moderate til svære glabellarynker ved maksimal panderynken og rynker i laterale canthus ved maksimal smilen (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Relfydess forventes ikke at være til stede i perifert blod i målbare niveauer efter intramuskulær injektion i den anbefalede dosis. Der er derfor ikke udført farmakokinetiske studier.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Studier af den akutte toksicitet, den kroniske toksicitet samt den lokale tolerance på injektionsstedet viste ingen usædvanlige uønskede lokale eller systemiske virkninger på klinisk relevante dosisniveauer.

Data fra studier tyder på, at botulinumtoksiner har en kort halveringstid i blod og begrænset diffusion i vævet, blandt andet på tværs af placenta. På dosisniveauer under klar parental toksicitet havde botulinumtoksin ingen uønskede virkninger på fertilitet eller reproduktionsfunktion hos kaniner. Daglig intramuskulær administration af botulinumtoksin til drægtige rotter eller kaniner i organogeneseperioden medførte nedsat fosterkropsvægt og nedsat ossifikation, især i højere doser forbundet med signifikant maternel toksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat

Kaliumchlorid

Natriumchlorid

Polysorbat 80

L‑-tryptofan

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C ‑ 8 °C). Må ikke nedfryses.

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Uåbnede hætteglas kan opbevares ved stuetemperatur ved 25 °C, beskyttet mod lys. Stabiliteten af Relfydess (uåbnet hætteglas) er påvist i op til 24 timer ved stuetemperatur.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Emballage-/lukningstype

Type I-hætteglas med bromobutylprop og aluminiumsforsegling med vippelåg af polypropylen.

Emballageindhold

Hvert hætteglas indeholder 150 enheder botulinumtoksin type A i 1,5 ml opløsning.

Pakningsstørrelser

1 og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Umiddelbart efter behandling af patienten skal eventuel resterende Relfydess, som kan være i enten hætteglas eller sprøjte, inaktiveres med fortyndet natriumhypochlorit (0,1% NaOCl) eller en natriumhydroxid-opløsning (1 % NaOH).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

ANBEFALINGER I TILFÆLDE AF UHELD UNDER HÅNDTERING AF BOTULINUMTOKSIN

* Eventuelle spild af produktet skal tørre op med tørt, absorberende materiale. Materialet skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.
* Kontaminerede overflader skal rengøres med fortyndet hypochlorit eller en natriumhydroxid-opløsning og derefter tørre.
* Følg ovenstående procedure, hvis et hætteglas er ødelagt. Glasskår samles forsigtigt op, og produktet tørres op. Pas på ikke at skære huden på glasskårene.
* Afvask det ramte område med sæbe og vand, hvis produktet kommer i kontakt med hud.
* Skyl grundigt med masser af vand eller en øjenskylleopløsning, hvis produktet kommer i kontakt med øjnene.
* Skyl grundigt med masser af vand, og søg læge, hvis produktet kommer i kontakt med et sår eller ødelagt hud.

Instruktionerne til håndtering og bortskaffelse skal følges nøje.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Frankrig

**Repræsentant**

Galderma Nordic AB

Seminariegatan 21

752 28 Uppsala

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70007

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. december 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-