

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relfydess 100 unități/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Toxină botulinică de tip A, 100 unități/ml, produsă din *Clostridium botulinum*, fără proteine complexe. Unitățile Relfydess sunt specifice medicamentului și nu sunt interschimbabile cu alte preparate pe bază de toxină botulinică.

Fiecare flacon conține 150 unități în 1,5 ml de soluție.

Excipient cu efect cunoscut

Un ml de soluție conține 1,1 mg polisorbate 80.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Relfydess este indicat pentru îmbunătățirea temporară a aspectului:

- ridurilor glabulare moderate până la severe la momentul de încruntare maximă;
- ridurilor comisurii palpebrale laterale moderate până la severe observate la momentul de zâmbet maxim,

singure sau în combinație, la pacienții adulți sub 65 de ani, atunci când severitatea acestor riduri are un impact psihologic important asupra pacientului.

4.2 Doze și mod de administrare

Intervalul de tratament nu trebuie să fie mai frecvent decât o dată la douăsprezece săptămâni.

Eficacitatea și siguranța administrării repetate a acestui medicament nu au fost studiate pentru o perioadă mai lungă de 52 de săptămâni.

Este necesar să se ia în considerare doza cumulativă dacă se utilizează sau s-au utilizat alte medicamente pe bază de toxină botulinică pentru tratarea altor indicații pentru aceste medicamente.

Doze

Unitățile Relydessa sunt specifice medicamentului și nu sunt interschimbabile cu alte preparate pe bază de toxină botulinică.

Relydessa este gata de utilizare, cu o concentrație de 10 unități per 0,1 ml, și nu necesită reconstituire.

Tabelul 1: Instrucțiuni de dozare pentru Relydessa

Tratament(e)	Doza totală recomandată	Doza per injecție
Riduri glabelare (GL, Glabellar Lines)	50 unități (0,5 ml)	5 injecții a câte 10 unități (0,1 ml): câte 2 injecții pe fiecare parte a mușchiului <i>corugator</i> și 1 injecție la nivelul mușchiului <i>procerus</i> , în apropierea unghiului nazofrontal (vezi Figura 1)
Riduri comisurii palpebrale laterale (LCL, Lateral Canthal Lines)	60 unități (0,6 ml)	6 injecții a câte 10 unități (0,1 ml): 3 injecții pe fiecare parte a mușchiului <i>orbicularis oculi</i> (vezi Figura 2)
Tratament combinat al ridurilor glabelare și al ridurilor palpebrale laterale	110 unități (1,1 ml)	11 injecții în total de 10 unități (0,1 ml) pentru GL și LCL combinate

Informații generale

În cazul eșecului tratamentului sau al diminuării efectului după repetarea injecțiilor, trebuie utilizate metode alternative de tratament. În cazul eșecului tratamentului după prima sesiune de tratament, pot fi luate în considerare următoarele abordări:

- Analiza cauzelor eșecului, de exemplu, injectarea incorectă la nivelul mușchilor, tehnica de injectare necorespunzătoare și formarea de anticorpi care neutralizează toxina.
- Reevaluarea relevanței tratamentului cu toxină botulinică de tip A.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Relydessa la copii cu vârsta de până la 18 ani nu au fost stabilite. Utilizarea Relydessa nu este recomandată la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani.

Vârstnici

Există date clinice limitate de fază 3 cu Relydessa la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Mod de administrare

Relydessa trebuie administrat numai de către personalul medical cu calificări și experiență adecvate în acest tratament și care dispune de echipamentul necesar, în conformitate cu ghidurile și legislația națională.

Administrare intramusculară.

Dozarea și intervalele de tratament depind de evaluarea răspunsului individual al pacientului, dar dozarea nu trebuie să depășească dozele maxime permise, iar intervalul de tratament trebuie să fie de cel puțin 12 săptămâni.

Fiecare flacon trebuie utilizat pentru un singur pacient, în cadrul unei singure ședințe de tratament. Orice medicament rezidual după tratament trebuie eliminat.

Utilizați tehnici aseptice și practici standard pentru a preveni infecțiile încrucișate. Pentru instrucțiuni privind manipularea și eliminarea flacoanelor, vezi pct. 6.6.

Timpul median până la debutul efectului este de 2-3 zile, unii pacienți raportând un efect în decurs de 1 zi. Efectul tratamentului a fost demonstrat timp de 6 luni, până la 75% dintre pacienți nerevenind la momentul inițial.

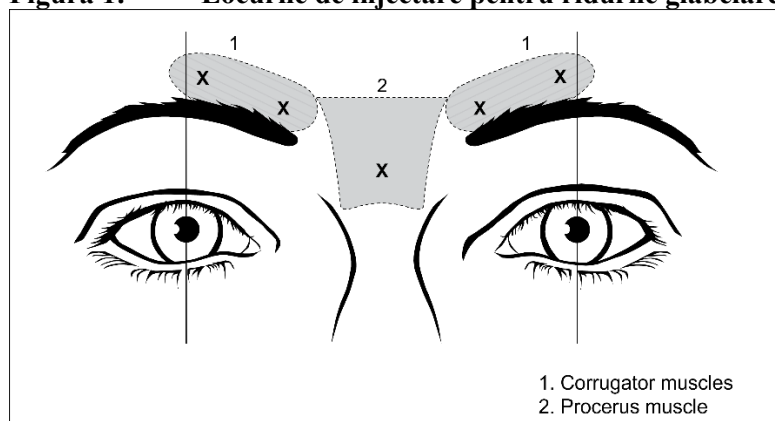
Ridurile glabelare

Doza recomandată pentru tratamentul ridurilor glabelare la adulți este de 50 unități/0,5 ml administrate prin injecție intramusculară, împărțite în mod egal (10 unități/0,1 ml per injecție) în fiecare dintre cele 5 locuri de injectare intramusculară (consultați **Figura 1**): 2 injecții pe fiecare parte la nivelul mușchiului *corugator* și 1 injecție la nivelul mușchiului *procerus*, în apropierea unghiului nazofrontal. Repererele anatomice pot fi identificate mai ușor dacă sunt palpate și observate la momentul de încruntare maximă a pacientului. Înainte și în timpul injectării, așezați degetul mare sau arătătorul ferm sub marginea orbitală pentru a preveni extravazarea sub marginea orbitală. Vârful acului trebuie să fie îndreptat în sus și medial în timpul injectării.

Pentru a reduce riscul de ptoză palpebrală, trebuie luate următoarele măsuri:

- Evitați injectările în apropierea mușchiului *levator palpebrae superioris*, în special la pacienții cu complexe depressoare mai mari ale sprâncenelor.
- Injecțiile laterale în mușchiul *corugator* trebuie efectuate la cel puțin 1 centimetru deasupra crestei osoase supraorbitale.
- Asigurați-vă că doza (volumul) de injectare este corectă.
- Evitați injectarea la mai puțin de 1 centimetru deasupra sprâncenei centrale.

Figura 1: Locurile de injectare pentru ridurile glabelare

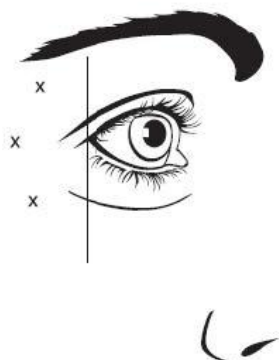


Ridurile comisurii palpebrale laterale

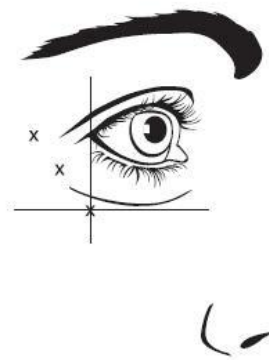
Doza recomandată pentru tratamentul ridurilor comisurii palpebrale laterale la adulți este de 60 unități/0,6 ml administrate prin injecție intramusculară, împărțite în mod egal în 10 unități/0,1 ml în fiecare dintre cele 6 locuri de injectare intramusculară (consultați **Figura 2**: Opțiunea 1 și Opțiunea 2): 3 injecții (30 unități/0,3 ml) pe fiecare parte la nivelul mușchiului *orbicularis oculi*. Injecțiile trebuie administrate cu acul orientat în sus și îndreptat în direcția opusă ochiului, în porțiunea laterală a mușchiului *orbicular al ochiului*. Când ridurile din zona comisurii laterale palpebrale apar atât deasupra, cât și sub *cantusul* lateral, injectați conform Opțiunii 1. În cazul în care ridurile din zona comisurii laterale palpebrale se află în principal sub *cantusul* lateral, injectați conform Opțiunii 2.

Figura 2: Locurile de injectare pentru ridurile comisurii palpebrale laterale

Opțiunea 1: Deasupra și sub *cantusul* lateral



Opțiunea 2: Sub *cantusul* lateral



Reperele anatomice ale ridurilor comisurii palpebrale laterale pot fi identificate mai ușor dacă sunt observate și palpate la momentul de zâmbet maxim. Trebuie să se acorde atenție pentru a evita injectarea în mușchii *zigomatic mare/mic*, pentru a preveni căderea laterală a colțului gurii și zâmbetul asimetric.

Tratamentul combinat al ridurilor glabulare/ridurilor comisurii palpebrale laterale

Pentru tratamentul combinat al ridurilor glabulare și ridurilor comisurii palpebrale laterale, trebuie respectate dozele și administrarea individuale respective, pentru o doză totală de 110 unități/1,1 ml de Relfydess.

Doza recomandată pentru tratamentul ridurilor glabulare este de 50 unități/0,5 ml (10 unități/0,1 ml per injecție) în fiecare dintre cele 5 locuri de injectare intramusculară, iar pentru ridurile laterale ale colțului ochiului este de 60 unități/0,6 ml (10 unități/0,1 ml în fiecare dintre cele 6 locuri de injectare intramusculară).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la orice medicament pe bază de toxină botulinică sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Prezența unei infecții la locul propus pentru injectare.

Prezența miasteniei gravis, a sindromului Eaton Lambert sau a sclerozei laterale amiotrofice.

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Generalități

Relfydess nu trebuie injectat într-un vas de sânge.

Ca în cazul tuturor injecțiilor intramusculare, utilizarea Relfydess nu este recomandată la pacienții cu timp de sângerare prelungit.

Pacienții tratați cu doza recomandată pot prezenta slăbiciune musculară exagerată.

Fiecare flacon de Relfydess trebuie utilizat pentru tratamentul unui singur pacient în cadrul unei singure ședințe.

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat conform indicațiilor de la punctul 6.6. Trebuie luate măsuri de precauție specifice pentru inactivarea și eliminarea oricărei soluții neutilizate (vezi pct. 6.6).

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și/sau imediate la medicamentele pe bază de toxină botulinică, iar reacțiile anafilactice pot apărea foarte rar (vezi pct. 4.8). Aceste reacții includ anafilaxie, boală serică, urticarie, edem al țesuturilor moi, și dispnee. Prin urmare, echipamentul și medicamentele (incluzând adrenalina) necesare pentru tratarea anafilaxiei trebuie să fie ușor accesibile. Dacă apare o

astfel de reacție, administrarea Relfydess trebuie întreruptă, și trebuie inițiată imediat un tratament medical adecvat.

Efectul răspândirii toxinei botulinice

Datele de siguranță după punerea pe piață ale alto medicamente aprobate pe bază de toxină botulinică sugerează că pot fi observate efecte ale toxinei botulinice (cum sunt diplopie, vedere încețoșată și ptoză) la distanță de locul administrării injectiei (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de botulism iatrogen, ca urmare a injectării de medicamente care conțin toxină botulinică. În plus, reacțiile adverse posibil legate de răspândirea efectului toxinei la distanță de locul injectării au fost raportate foarte rar la toxina botulinică și pot include astenie, slăbiciune musculară generalizată, disfagie, disfonie, disartrie, incontinență urinară și dificultăți de respirație. Aceste simptome sunt în concordanță cu mecanismul de acțiune al toxinelor botulinice și au fost raportate la ore până la săptămâni după injectare.

Dificultățile de înghițire și respirație pot pune viața în pericol și au fost raportate cazuri de decese legate de răspândirea efectelor toxinelor. Pacienții cu dificultăți preexistente de înghițire sau respirație pot fi mai susceptibili la aceste complicații. Mai exact, în urma tratamentului cu toxină botulinică, au fost raportate cazuri foarte rare de deces în contextul pacienților care au disfagie, pneumopatie sau astenie semnificativă. Prin urmare, Relfydess nu este recomandat la astfel de pacienți.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome compatibile cu efectul răspândirii toxinei botulinice sau dacă apar tulburări de înghițire, vorbire sau respirație (vezi pct. 4.9).

Afecțiuni neuromusculare preexistente

Relfydess trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc sau semne clinice de transmitere neuromusculară defectuoasă marcată. Acești pacienți pot prezenta o sensibilitate crescută la agenți precum toxina botulinică, iar tratamentul poate fi urmat de slăbiciune musculară excesivă (incluzând efecte sistemice de disfagie severă și afectare respiratorie). În unele dintre aceste cazuri, disfagia a durat câteva luni și a necesitat plasarea unei sonde gastrice de alimentare.

Afecțiuni preexistente la locul injectării

Trebuie să se acorde atenție atunci când Relfydess este utilizat în prezența unei inflamații la locul (locurile) propus(e) pentru injectare sau când există slăbiciune excesivă sau atrofie la nivelul mușchiului (mușchilor) țintă.

Trebuie utilizat cu precauție tratamentul cu Relfydess la pacienții care prezintă asimetrie facială marcată, ptoză, laxitate excesivă a pielii (cum ar fi dermatocalaza, vezi pct. 5.1), cicatrici dermice profunde sau piele sebacee groasă.

Reacții adverse oftalmologice

Utilizarea toxinelor botulinice poate provoca uscăciunea ochilor, reducerea producției de lacrimi, reducerea clipirii și tulburări corneene. Dacă simptomele ochiului uscat (de exemplu, iritație oculară, fotofobie sau modificări ale vederii) persistă, luați în considerare trimiterea pacientului la un oftalmolog. Utilizarea toxinelor botulinice poate determina creșterea secreției lacrimale.

Atrofie musculară

Atrofia musculară este de așteptat după tratamentul repetat cu botulină, secundar paraliziei flasce a mușchilor tratați.

Formarea de anticorpi

Injecțiile la intervale mai frecvente sau în doze mai mari pot crește riscul formării de anticorpi neutralizanți împotriva toxinei botulinice. Din punct de vedere clinic, formarea de anticorpi neutralizanți poate reduce eficacitatea tratamentului ulterior.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului de medicament administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Conținut de potasiu și sodiu

Acest medicament conține potasiu, mai puțin de 1 mmol (39 mg) per flacon de 150 unități, adică practic „nu conține potasiu”.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per flacon de 150 unități, adică practic „nu conține sodiu”.

Conținut de polisorbate 80

Acest medicament conține 1,6 mg polisorbate 80 per flacon de 150 unități, echivalent cu 1,1 mg/ml. Polisorbati pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.

Tratamentul concomitent cu Relfydess și aminoglicozide sau alți agenți care interferează cu transmiterea neuromusculară (de exemplu, medicamente de tip curarizante sau alte medicamente cu toxină botulinică în alte locuri) trebuie utilizat numai cu precauție, deoarece efectul toxinei botulinice poate fi potențat.

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Sarcină

Nu există date adecvate privind utilizarea toxinei botulinice de tip A la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea reproductivă, cu excepția dozelor mari care provoacă toxicitate maternă (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru oameni nu este cunoscut.

Relfydess nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se știe dacă Relfydess este excretat în laptele uman. Excreția Relfydess în lapte nu a fost studiată la animale. Relfydess nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu există date clinice care să examineze efectul Relfydess asupra fertilității. Nu există dovezi ale unui efect direct al toxinei botulinice de tip A asupra fertilității în cadrul studiilor la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

S-a raportat că alte medicamente pe bază de toxină botulinică au o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și/sau de a utiliza utilaje. Există un risc potențial de slăbiciune musculară localizată sau tulburări de vedere asociate cu utilizarea Relfydess, care pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Majoritatea reacțiilor adverse raportate după un tratament cu Relfydess la subiecții care au primit ≥ 50 unități, în toate studiile controlate cu placebo din programul de dezvoltare, au fost de intensitate ușoară până la moderată. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost reacții la locul injectării și cefalee, care au apărut la aproximativ 7%, respectiv, 5% dintre subiecți.

În general, reacțiile legate de tratament/tehnica de injectare au apărut în prima lună după injectare și au fost tranzitorii.

Atunci când ridurile glabulare și ridurile comisurii palpebrale laterale au fost tratate în combinație, natura și frecvența reacțiilor adverse au fost comparabile cu cele observate atunci când pacienții au fost tratați pentru indicații individuale.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor nedorite este clasificată după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu se poate estima pe baza datelor disponibile).

Tabelul 2: Riduri glabelare moderate până la severe

Următoarele reacții adverse au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat Relfydess pentru îmbunătățirea temporară a aspectului ridurilor glabelare moderate până la severe.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări oculare	Frecvente	Ptoză palpebrală
	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere, ochi uscați, astenopie
Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Ptoză a sprâncenelor, urticarie
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Slăbiciune musculară, spasme musculare
Tulburări generale și reacții la locul administrării	Frecvente	Reacții la locul injectării (de exemplu, vânătăi, tumefiere, prurit, durere, disconfort, hematom, hipersensibilitate și senzație de căldură)

Tabelul 3: Riduri comisurii palpebrale laterale moderate până la severe

Următoarele reacții adverse au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat Relfydess pentru îmbunătățirea temporară a aspectului ridurilor comisurii palpebrale laterale moderate până la severe.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Ochi uscați, astenopie, umflarea pleoapelor
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Slăbiciune musculară
Tulburări generale și reacții la locul administrării	Frecvente	Reacții la locul injectării (de exemplu, eritem, durere și vânătăi)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Dozele excesive pot produce paralizie neuromusculară în profunzime și la distanță de locul de injectare, cu o varietate de simptome. Poate fi necesar suportul respirator în cazul în care dozele excesive cauzează paralizie a mușchilor respiratori. În caz de supradozaj sau de răspândire a toxinei, pacientul trebuie monitorizat medical timp de câteva săptămâni pentru orice semne și/sau simptome de slăbiciune musculară excesivă sau paralizie musculară. Poate fi necesar un tratament simptomatic.

Este posibil ca simptomele de supradozaj să nu fie prezente imediat după injectare.

Internarea în spital trebuie luată în considerare pentru pacienții cu simptome de supradozaj cu toxină botulinică (de exemplu, o combinație de slăbiciune musculară, ptoză, diplopie, tulburări de înghițire și vorbire sau pareză a mușchilor respiratori).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte miorelaxante, agenți cu acțiune periferică
Codul ATC: M03AX01

Mecanism de acțiune

Efectul farmacodinamic principal al toxinei botulinice de tip A este denervarea chimică a mușchiului tratat, ceea ce duce la o scădere măsurabilă a potențialului de acțiune musculară compus. Aceasta determină o reducere localizată a activității musculare.

Când este injectată intramuscular, toxina induce paralizia mușchiului afectat, ceea ce reduce temporar activitatea musculară. Efectul durează perioade îndelungate, până când joncțiunea neuromusculară se reface și activitatea musculară revine la normal.

Eficacitate clinică și siguranță

Datele descrise mai jos reflectă rezultatele studiilor de fază III controlate cu placebo READY-1, READY-2 și READY-3. Un total de 1012 pacienți au fost tratați în 3 studii pivot, dintre care 806 pacienți tratați cu Relfydess și 206 pacienți tratați cu placebo. Au mai fost tratați încă 902 pacienți cu Relfydess într-un studiu deschis de siguranță pe termen lung (READY-4). În toate studiile de fază III, 1708 subiecți au fost tratați cu Relfydess.

Debutul acțiunii a fost raportat în decurs de 1 zi (până la 39% și 34% pentru ridurile glabelare, respectiv comisurii palpebrale laterale), cu un timp mediu până la debut de 2 până la 3 zile. Efectul tratamentului a fost demonstrat timp de 6 luni, până la 75% dintre pacienți nerevenind la nivelul inițial.

Pacienții care au primit ≥ 50 de unități de Relfydess (1699 în total) au fost testați pentru formarea de anticorpi antimedicament (ADA) la momentul inițial și după fiecare tratament. Datele clinice sugerează posibilitatea unui titru scăzut de ADA la unele persoane după tratament; în ansamblu, 1,1% dintre subiecți au avut rezultate pozitive la testul ADA. Se poate concluziona că Relfydess are o imunogenitate scăzută.

Riduri glabelare (READY-1 și READY-3)

În două studii pivot de fază III, multicentrice, dublu-orb, controlate cu placebo, 451 pacienți au fost tratați pentru GL cu doza recomandată de 50 unități. READY-1 a evaluat tratamentul cu Relfydess numai pentru GL; READY-3 a evaluat tratamentul combinat pentru GL și LCL.

Eficacitatea primară a fost proporția de respondenți, definită ca obținerea unui scor de 0 sau 1 în ceea ce privește severitatea ridurilor glabelare pe scala fotografică în 4 puncte GL-ILA la momentul de încruntare maximă la vizita din luna 1. Majoritatea subiecților din grupul Relfydess sau din grupul placebo prezentau riduri glabelare severe la momentul inițial, conform evaluării investigatorului (74,5%, respectiv, 75,8%). Pacienții cu laxitate excesivă a pielii în zona tratată sau în zona periorbitală au fost excluși din studii. Proporția de pacienți care au răspuns la tratament a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic ($p < 0,001$) în grupul tratat cu Relfydess comparativ cu grupul tratat cu placebo la 1 lună (Tabelul 4).

Tabelul 4: Evaluarea investigatorului privind succesul tratamentului ridurilor glabelare^a (% și numărul de subiecți) în luna 1^b în studiile clinice dublu-orb, controlate cu placebo, populația mITT^c

Studiu	Relfydess 50 unități GL	Relfydess 50 unități GL și Placebo 60 unități LCL	Placebo
READY-1, numai GL	96,3% N = 199	-	4,5% N = 67
READY-3, tratament LCL și GL	94,3% N = 106	96,3% N = 108	1,8% N = 55

^a a obținut un scor de 0 (niciunul) sau 1 (ușor) în ceea ce privește severitatea GL pe GL-ILA

^b Obiectivul principal de eficacitate la 30 zile; $p < 0,001$

^c Populația cu intenție de tratament modificată (mITT) a inclus toți subiecții care au fost randomizați și cărora li s-a administrat medicamentul din studiu și care au fost analizați în conformitate cu schema de randomizare. Subiecții la care evaluarea în luna 1 prin scala fotografică și categorială a fost realizată în cadrul unei vizite la distanță au fost excluși din populația mITT

Pentru subiecții din READY-1, răspunsul (obținerea unui scor de 0 sau 1 pe GL-ILA la momentul de încruntare maximă) a fost statistic semnificativ mai mare în cazul Relfydess comparativ cu placebo de la ziua 7 până la 6 luni ($p < 0,001$), așa cum se poate vedea în Tabelul 5.

Tabelul 5: Evaluarea live a investigatorului READY-1 (ILA) privind severitatea GL – rate de răspuns^a (%) post-injecție, populația ITT^b

Momentul Postinjecție	Relfydess (N=223)	Placebo (N=74)
	GL-ILA	GL-ILA
Ziua 7	93,2%	4,3%
Ziua 14	96,4%	6,3%
Luna 1	96,4%	4,7%
Luna 2	92,9%	8,9%
Luna 3	73,7%	7,9%
Luna 4	53,7%	6,3%
Luna 5	39,7%	6,3%
Luna 6	23,6%	1,5%

^a Definit ca având un grad de severitate GL de 2 (moderat) sau 3 (sever) la momentul inițial și de 0 (niciunul) sau 1 (ușor) la o anumită vizită, conform evaluării pe scala de severitate GL-ILA

^b Populația ITT (intenție de tratament) a inclus toți subiecții care au fost randomizați și cărora li s-a administrat medicamentul din studiu și care au fost analizați conform schemei de randomizare

Atunci când a fost utilizat în tratament combinat cu LCL în READY-3, răspunsul (atingerea valorii 0 sau 1 pe GL-ILA la momentul de încruntare maximă) a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic (p nominal $< 0,001$) în grupul Relfydess-GL/Relfydess-LCL comparativ cu placebo GL/placebo LCL pe parcursul celor 6 luni post-tratament.

Riduri comisurii palpebrale laterale (READY-2 și READY-3)

În două studii pivot de fază III, multicentrice, dublu-orb, controlate cu placebo, 471 pacienți au fost tratați pentru LCL cu doza recomandată de 60 unități. READY-2 a evaluat tratamentul cu Relfydess numai pentru LCL; READY-3 a evaluat tratamentul combinat pentru GL și LCL.

Eficacitatea primară a fost proporția subiecților care au răspuns la tratament, definită ca obținerea unui scor de 0 sau 1 în ceea ce privește severitatea ridurilor comisurii palpebrale laterale pe scala fotografică în 4 puncte LCL-ILA (LCL-Investigator Live Assessment) la momentul de zâmbet maxim, la vizita din luna 1. Pacienții cu laxitate excesivă a pielii în zona tratată sau în zona periorbitală au fost excluși din studiu. Proporția de pacienți care au răspuns la tratament a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic ($p < 0,001$) în grupul tratat cu Relfydess comparativ cu grupul tratat cu placebo la 1 lună (Tabelul 6).

Tabelul 6: Evaluarea investigatorului privind succesul tratamentului ridurilor comisurii palpebrale laterale^a (% și numărul de subiecți) în luna 1^b în studiile clinice dublu-orb, controlate cu placebo, populația mITT^c

Studiu	Relfydess 60 unități LCL	Relfydess 60 unități LCL și 50 unități GL	Placebo
READY-2, numai LCL	87,2% N = 204	-	11,9% N = 69
READY-3, tratament LCL și GL	78,1% N = 117	83,3% N = 108	19,3% N = 55

^a obținut un scor de 0 (niciunul) sau 1 (ușor) în ceea ce privește severitatea LCL pe LCL-ILA

^b Obiectivul principal de eficacitate la 30 zile; $p < 0,001$

^c Populația cu intenție de tratament modificată (mITT) a inclus toți subiecții care au fost randomizați și cărora li s-a administrat medicamentul din studiu și care au fost analizați în conformitate cu schema de randomizare. Subiecții la care evaluarea în luna 1 prin scala fotografică și categorială a fost realizată în cadrul unei vizite la distanță au fost excluși din populația mITT

Pentru subiecții din READY-2, răspunsul (obținerea unui scor de 0 sau 1 pe LCL-ILA la momentul de zâmbet maxim) a fost statistic semnificativ mai mare în cazul Relfydess comparativ cu placebo de la ziua 7 până la 6 luni ($p \leq 0,002$), așa cum se poate vedea în Tabelul 7.

Tabelul 7: Evaluarea live a investigatorului READY-2 (ILA) privind severitatea LCL – rate de răspuns^a (%) post-injectare, populația ITT^b

Momentul Post-injectare	Relfydess (N=230)	Placebo (N=73)
	LCL-ILA	LCL-ILA
Ziua 7	82,5%	8,5%
Ziua 14	89,7%	11,4%
Luna 1	87,5%	11,8%
Luna 2	76,3%	14,3%
Luna 3	59,8%	14,9%
Luna 4	45,7%	10,9%
Luna 5	32,1%	6,2%
Luna 6	23,3%	7,2%

^a Definit ca având un grad de severitate LCL de 2 (moderat) sau 3 (sever) la momentul inițial și de 0 (niciunul) sau 1 (ușor) la o anumită vizită, conform evaluării pe scala de severitate LCL-ILA

^b Populația ITT (intention-to-treat) a inclus toți subiecții care au fost randomizați și cărora li s-a administrat medicamentul din studiu și care au fost analizați conform schemei de randomizare

Atunci când a fost utilizat în tratamentul combinat cu GL în READY-3, răspunsul (atingerea valorii 0 sau 1 pe scala LCL-ILA la momentul de zâmbet maxim) a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic ($p \text{ nominal} \leq 0,007$) în grupul Relfydess GL/Relfydess LCL comparativ cu placebo GL/placebo LCL la toate momentele de evaluare post-tratament, cu excepția lunii 6.

Satisfacția subiecților și funcția psihologică

Funcția psihologică a subiecților a fost observată utilizând scala de funcție psihologică FACE-Q™.

A fost utilizată scala FLTSQ (Chestionarul de satisfacție privind tratamentul ridurilor faciale) pentru a observa satisfacția subiecților cu privire la aspectul GL și/sau LCL și, de asemenea, pentru a observa satisfacția subiecților cu privire la tratament.

Răspunsurile la scala de funcționare psihologică FACE-Q™ și la scala FLTSQ au indicat că subiecții tratați cu Relfydess au prezentat o îmbunătățire a funcționării psihologice și au fost mai mulțumiți de tratament și de aspectul lor decât subiecții tratați cu placebo în toate momentele post-tratament. Conform evaluării efectuate cu ajutorul FACE-Q™ și FLTSQ, funcția psihologică pozitivă și satisfacția subiecților s-au menținut timp de 6 luni după tratament.

Studiu deschis (READY-4)

În studiul de fază III, multicentric, deschis, READY-4, Relfydess a fost administrat în doze de până la 110 unități per tratament și până la 4 tratamente repetate pentru fiecare indicație (până la un total de 7 tratamente GL și/sau LCL pe o perioadă de 52 săptămâni). Ratele de răspuns determinate de investigator în săptămâna 4 s-au menținut pe parcursul ciclurilor repetate în cazul ridurilor glabelare la momentul de încruntare maximă în subgrupul de 175 de subiecți care au primit 4 cicluri de tratament (79,4% în ciclul de tratament 1 și 80,0% în ciclul de tratament 4). Ratele de răspuns corespunzătoare la 186 de subiecți care au primit 4 cicluri de tratament pentru ridurile comisurii palpebrale laterale la momentul de zâmbet maxim au fost de 64,5% în ciclul de tratament 1 și de 60,2% în ciclul de tratament 4.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu Relfydess la toate subgrupurile populației pediatrice pentru tratamentul îmbunătățirii temporare a aspectului ridurilor glabelare moderate până la severe la momentul de încruntare maximă și a ridurilor comisurii palpebrale laterale observate la momentul de zâmbet maxim (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu se preconizează ca Relfydess să fie prezent în sângele periferic la niveluri măsurabile după injectarea intramusculară la doza recomandată. Prin urmare, nu au fost efectuate studii farmacocinetice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea acută, toxicitatea cronică și toleranța locală la locul injectării nu au evidențiat efecte adverse locale sau sistemice neobișnuite la doze relevante din punct de vedere clinic.

Datele din literatura de specialitate indică faptul că toxinele botulinice prezintă un timp de înjumătățire scurt în sânge și o difuzie limitată în țesuturi, inclusiv prin placentă. La doze sub nivelul toxicității parentale clare, toxina botulinică nu a avut efecte adverse asupra fertilității sau funcției reproductive la iepuri. Administrarea zilnică intramusculară de toxină botulinică la șobolani sau iepuri gestați în perioada de organogeneză a dus la reducerea greutatei corporale a fătului și la scăderea osificării scheletului, în special la doze mai mari asociate cu toxicitate maternă semnificativă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dihidrat
Fosfat monosodic dihidrat
Clorură de potasiu
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Triptofan
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela. A se păstra flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Flaconul nedeschis poate fi adus la temperatura camerei (25 °C) și protejat de lumină. Stabilitatea Relfydess (flaconul nedeschis) a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 24 ore la temperatura camerei.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Natura recipientului/mecanismului de închidere

Flacon din sticlă tip I, cu dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu din aluminiu cu capac detașabil din polipropilenă.

Conținutul recipientului

Fiecare flacon conține 150 de unități de toxină botulinică de tip A în 1,5 ml de soluție.

Mărimi de ambalaj:

Ambalaj care conține 1 sau 10 flacoane de Relfydess a câte 100 unități/ml soluție injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Imediat după ședința de terapie a pacientului, orice soluție reziduală de Relfydess care poate fi prezentă în flacon sau seringă trebuie inactivată cu hipoclorit de sodiu diluat (NaOCl 0,1 %) sau soluție de hidroxid de sodiu (NaOH 1 %).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

RECOMANDĂRI ÎN CAZUL APARIȚIEI UNUI INCIDENT ÎN TIMPUL MANIPULĂRII TOXINEI BOTULINICE

- Orice scurgeri ale medicamentului trebuie șterse cu un material uscat și absorbant. Materialul trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.
- Suprafețele contaminate trebuie curățate cu o soluție diluată de hipoclorit sau hidroxid de sodiu, apoi uscate.
- Dacă un flacon se sparge, procedați conform instrucțiunilor de mai sus, colectând cu atenție bucățile de sticlă spartă și ștergând medicamentul, evitând orice tăieturi ale pielii.
- Dacă medicamentul intră în contact cu pielea, spălați zona afectată cu apă și săpun.
- Dacă medicamentul intră în contact cu ochii, clătiți bine cu apă din abundență sau cu o soluție oftalmică pentru curățarea ochilor.
- Dacă medicamentul intră în contact cu o rană, o tăietură sau o leziune a pielii, clătiți bine cu apă din abundență și solicitați asistență medicală.

Aceste instrucțiuni de utilizare, manipulare și eliminare trebuie strict respectate.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IPSEN PHARMA
70 Rue Balard
75015 Paris
Franța

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16607/2026/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIREII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2026