

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Relfydess 100 jednotiek/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Botulotoxín typu A 100 jednotiek/ml vyrobený z *Clostridium botulinum* bez komplexotvorných bielkovín.

Jednotky účinnosti sú špecifické pre liek Relfydess a nie sú zameniteľné s jednotkami iných liekov obsahujúcich botulotoxín.

Každá injekčná liekovka obsahuje 150 jednotiek v 1,5 ml roztoku.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml roztoku obsahuje 1,1 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Relfydess je indikovaný na dočasné zlepšenie vzhľadu:

- miernych až hlbokých glabelárnych vrások, ktoré sú viditeľné pri maximálnom mračení sa
- miernych až hlbokých bočných vejárovitých vrások očnému kútiku, ktoré sú viditeľné pri maximálnom úsmeve

samostatne alebo v kombinácii, u dospelých pacientov mladších ako 65 rokov, ak má závažnosť týchto vrások významný psychologický vplyv na pacienta.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Interval liečby nesmie byť častejší ako každých dvanásť týždňov.

Účinnosť a bezpečnosť opakovaného podávania tohto lieku nebola skúmaná po dobu dlhšiu ako 52 týždňov.

Je potrebné zohľadniť kumulatívnu dávku, ak sa používajú alebo sa používali iné lieky obsahujúce botulotoxín na liečbu iných indikácií.

Dávkovanie

Jednotky účinnosti sú špecifické pre liek Relfydess a nie sú zameniteľné s jednotkami iných liekov obsahujúcich botulotoxín.

Relfydess je pripravený na použitie s koncentráciou 10 jednotiek na 0,1 ml a nie je potrebné ho rekonstituovať.

Tabuľka 1: Pokyny na dávkovanie Relfydessu

Liečba	Celková odporúčaná dávka	Dávka na injekciu
Glabelárne vrásky (<i>glabellar lines</i> , GL)	50 jednotiek (0,5 ml)	5 injekcií po 10 jednotiek (0,1 ml): 2 injekcie na každú stranu svalu <i>m. corrugator</i> a 1 injekcia do svalu <i>m. procerus</i> v oblasti nazofrontálneho uhla (pozri obrázok 1)
Bočné vejárovité vrásky očného kútika (<i>lateral canthal lines</i> , LCL)	60 jednotiek (0,6 ml)	6 injekcií po 10 jednotiek (0,1 ml): 3 injekcie na každú stranu svalu <i>m. orbicularis oculi</i> (pozri obrázok 2)
Kombinovaná liečba glabelárnych vrások a bočných vejárovitých vrások očného kútika	110 jednotiek (1,1 ml)	Celkom 11 injekcií po 10 jednotiek (0,1 ml) pre kombinovanú liečbu glabelárnych a bočných vejárovitých vrások

Všeobecné informácie

V prípade zlyhania liečby alebo zníženého účinku po opakovanom podaní injekcií sa majú použiť alternatívne metódy liečby. V prípade zlyhania liečby po prvom liečebnom zákroku je možné zvážiť nasledujúce riešenia:

- Analýza príčin zlyhania, napr. podanie injekcie do nesprávnych svalov, nesprávna injekčná technika a tvorba protilátok neutralizujúcich toxín.
- Prehodnotenie významu liečby botulotoxínom typu A.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Relfydessu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. Relfydess sa neodporúča používať u pacientov mladších ako 18 rokov.

Starší pacienti

K dispozícii sú len obmedzené klinické údaje z fázy 3 o použití Relfydessu u pacientov vo veku 65 rokov a starších.

Spôsob podávania

Relfydess majú podávať iba zdravotnícki pracovníci s príslušnou kvalifikáciou a odbornými znalosťami v tejto liečbe a s potrebným vybavením, v súlade s národnými usmerneniami a právnymi predpismi.

Intramuskulárne použitie.

Dávkovanie a intervaly medzi jednotlivými liečbami závisia od zhodnotenia reakcie konkrétneho pacienta, pričom sa nesmú prekročiť maximálne povolené dávky a interval medzi liečbami má byť najmenej 12 týždňov.

Každú injekčnú liekovku je možné použiť len u jedného pacienta počas jedného liečebného zákroku. Akýkoľvek zvyšný liek po podaní je potrebné zlikvidovať.

Na zabránenie krížovej infekcie používajte aseptické metódy a štandardné postupy. Pokyny na zaobchádzanie a likvidáciu injekčných liekoviek sú uvedené v časti 6.6.

Medián času do nástupu účinku je 2 až 3 dni, pričom niektorí pacienti hlásili účinok už za 1 deň. Účinok liečby pretrvával až 6 mesiacov a u približne 75 % pacientov nedošlo k návratu do stavu pred liečbou.

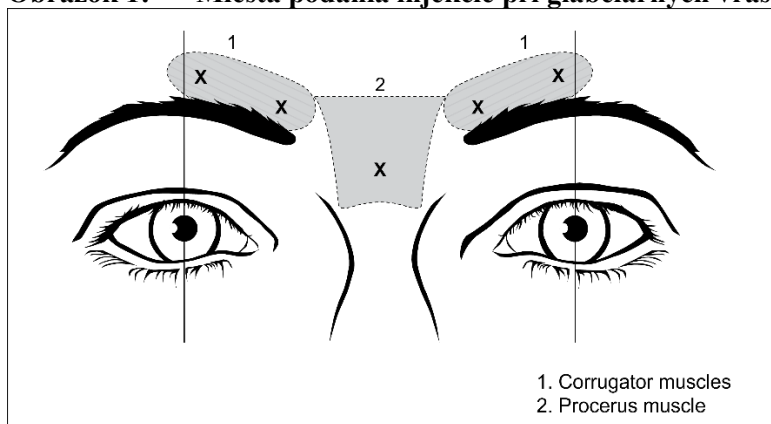
Glabeľárne vrásky

Odporúčaná celková dávka na liečbu glabeľárnych vrások u dospelých je 50 jednotiek/0,5 ml podaná intramuskulárnou injekciou, rozdelená rovnomerne (10 jednotiek/0,1 ml na jednu injekciu) do každého z 5 miest podania intramuskulárnej injekcie (pozri **obrázok 1**): 2 injekcie do každej strany zvršťovača obočia (*m. corrugator supercilii*) a 1 injekcia do štíhleho svalu (*m. procerus*) v blízkosti nazofrontálneho uhla. Anatomické orientačné body sa dajú ľahšie identifikovať, ak sa pozorujú a nahmatávajú pri maximálnom zamračení pacienta. Pred podávaním a počas podávania injekcie sa má palec alebo ukazovák pevne pritlačiť pod okraj očnice, aby sa zabránilo extravazácii pod okraj očnice. Počas podávania injekcie má skosený hrot injekčnej ihly smerovať nahor a do stredu.

S cieľom znížiť riziko ptózy očného viečka je potrebné dodržiavať nasledujúce opatrenia:

- Vyhnúť sa podávaniu injekcií v blízkosti zdvíhača hornej mihalnice (*m. levator palpebrae superioris*), najmä u pacientov s veľkými komplexmi sťahovača obočia.
- Injekcie do bočnej strany zvršťovača (*m. corrugator*) sa majú podávať aspoň 1 centimeter nad oblasťou nadočnicovej kosti.
- Zabezpečiť presnú dávku (objem) podaného lieku.
- Vyhnúť sa podaniu injekcií bližšie ako 1 centimeter nad stredom obočia.

Obrázok 1: Miesta podania injekcie pri glabeľárnych vráskach

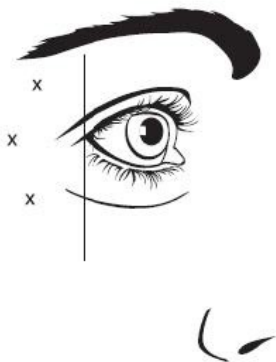


Bočné vejárovité vrásky

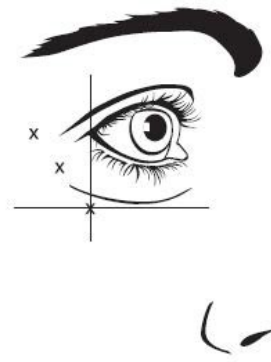
Odporúčaná celková dávka na liečbu bočných vejárovitých vrások u dospelých je 60 jednotiek/0,6 ml podaná intramuskulárnou injekciou, rozdelená rovnomerne po 10 jednotiek/0,1 ml do každého zo 6 miest podania intramuskulárnej injekcie (pozri **obrázok 2**: možnosť 1 a možnosť 2): 3 injekcie (30 jednotiek/0,3 ml) do každej strany očného kruhového svalu (*m. orbicularis oculi*). Injekcie sa majú podávať do laterálnej časti svalu *orbicularis oculi* so skoseným hrotom ihly smerujúcim nahor a smerom od oka. Ak sa bočné vejárovité vrásky očného kútika vyskytujú nad aj pod laterálnym očným kútikom (*canthus*), injekciu podajte podľa možnosti 1. Ak sa bočné vejárovité vrásky očného kútika vyskytujú predovšetkým pod laterálnym očným kútikom (*canthus*), injekciu podajte podľa možnosti 2.

Obrázok 2: Miesta podania injekcie pri bočných vejárovitých vráskach

Možnosť 1: Nad a pod laterálny canthus



Možnosť 2: Pod laterálny canthus



Anatomicke orientačné body bočných vejárovitých vrások sa dajú ľahšie identifikovať, keď sa pozorujú a nahmatávajú pri maximálnom úsmeve. Je potrebné dbať na to, aby sa zabránilo podaniu injekcie do veľkého/malého líceho svalu (*m. zygomaticus major/minor*), aby sa predišlo poklesnutým kútikom úst a asymetrickému úsmevu.

Kombinovaná liečba glabellárnych vrások/bočných vejárovitých vrások

Pri kombinovanej liečbe glabellárnych vrások a bočných vejárovitých vrások je potrebné dodržiavať príslušné individuálne dávkovanie a podávanie v celkovej dávke 110 jednotiek/1,1 ml Relfydessu.

Odporúčaná dávka na liečbu glabellárnych vrások je 50 jednotiek/0,5 ml (10 jednotiek/0,1 ml na injekciu) do každého z 5 miest podania intramuskulárnej injekcie a odporúčaná dávka na liečbu bočných vejárovitých vrások je 60 jednotiek/0,6 ml (10 jednotiek/0,1 ml do každého zo 6 miest podania intramuskulárnej injekcie).

4.3 Kontraindikácie

Známa precitlivenosť na lieky obsahujúce botulotoxín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Infekcia v miestach plánovaného podania injekcie.

Myasténia gravis, Eatonov-Lambertov-syndróm alebo amyotrofická laterálna skleróza.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné informácie

Relfydess sa nesmie podať do krvnej cievy.

Rovnako ako pri všetkých intramuskulárnych injekciách, Relfydess sa neodporúča podávať pacientom s predĺženým časom krvácania.

Pacienti liečení odporúčanou dávkou môžu pociťovať nadmernú svalovú slabosť.

Každá injekčná liekovka Relfydessu sa môže použiť len na liečbu jedného pacienta počas jedného zákroku.

Akýkoľvek zvyšok nepoužitého lieku sa musí zlikvidovať podľa pokynov uvedených v časti 6.6. Pri inaktivácii a likvidácii nepoužitého roztoku je potrebné dodržiavať osobitné opatrenia (pozri časť 6.6).

Reakcie z precitlivenosti

Pri liekoch obsahujúcich botulotoxín boli hlásené závažné a/alebo okamžité reakcie z precitlivenosti a veľmi zriedkavo sa môžu vyskytnúť anafylaktické reakcie (pozri časť 4.8). Tieto reakcie zahŕňajú anafylaxiu, sérovú chorobu, urtikáriu, edém mäkkých tkanív a dyspnoe. Preto majú byť k dispozícii

zariadenia a lieky (vrátane adrenalínu) potrebné na liečbu anafylaxie. Ak sa takáto reakcia vyskytne, ďalšie podávanie Relfydessu sa má prerušiť a okamžite sa má začať vhodná liečba.

Šírenie účinku toxínu

Údaje o bezpečnosti po uvedení na trh z iných schválených liekov obsahujúcich botulotoxín naznačujú, že účinky botulotoxínu (ako diplopia, rozmazané videnie a ptóza) sa môžu vyskytnúť aj mimo miesta lokálneho podania injekcie (pozri časť 4.8). Okrem toho boli veľmi zriedkavo hlásené nežiaduce reakcie, pravdepodobne súvisiace so šírením účinku toxínu mimo miesta podania injekcie, a môžu zahŕňať asténiu, generalizovanú svalovú slabosť, dysfágiu, dysfóniu, dysartriu, inkontinenciu moču a ťažkosti s dýchaním. Tieto príznaky sú v súlade s mechanizmom účinku botulotoxínov a boli hlásené niekoľko hodín až týždňov po podaní injekcie.

Ťažkosti s prehĺtaním a dýchaním môžu byť život ohrozujúce a boli hlásené prípady úmrtia súvisiace so šírením účinku toxínov. Pacienti s existujúcimi ťažkosťami s prehĺtaním alebo dýchaním môžu byť náchylnejší na tieto komplikácie. Konkrétnejšie, po liečbe botulotoxínom boli veľmi zriedkavo hlásené prípady úmrtia u pacientov s dysfágiou, pneumopatiou alebo výraznou asténiou. Z tohto dôvodu sa Relfydess neodporúča podávať u týchto pacientov.

Pacienti alebo ošetrovatelia majú byť informovaní, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, keď sa vyskytnú poruchy prehĺtania, reči alebo dýchania.

Existujúce neuromuskulárne poruchy

Relfydess sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom alebo s klinicky dokázaným výrazne narušeným nervovosvalovým prenosom. Títo pacienti môžu mať zvýšenú citlivosť na látky ako je botulotoxín a po liečbe môžu pociťovať nadmernú svalovú slabosť (vrátane systémových účinkov závažnej dysfágie a respiračných ťažkostí). V niektorých takýchto prípadoch trvala dysfágia niekoľko mesiacov a vyžadovala zavedenie žalúdočnej výživovej sondy.

Existujúce ochorenia v mieste podania injekcie

Opatrnosť je potrebná pri používaní Relfydessu v prípade zápalu v mieste/miestach plánovaného podania injekcie alebo v prípade nadmernej slabosti alebo atrofie v cieľovom svalu/svaloch. Opatrnosť je potrebná pri liečbe Relfydessom u pacientov s výraznou asymetriou tváre, ptózou, nadmernou ochabnutosťou kože (napr. dermatochalázou, pozri časť 5.1), hlbokými kožnými jazvami alebo hrubou mastnou pokožkou.

Nežiaduce reakcie týkajúce sa očí

Pri použití botulotoxínov sa môžu vyskytnúť suché oči, znížená produkcia slz, znížená frekvencia žmurkania a poruchy rohovky. Ak príznaky suchého oka (napr. podráždenie očí, fotofóbia alebo zmeny videnia) pretrvávajú, zvážte odporúčenie pacienta oftalmológovi. Pri použití botulotoxínov sa môže vyskytnúť zvýšené slzenie.

Svalová atrofia

Po opakovanej liečbe botulotoxínom sa očakáva svalová atrofia ako následok ochabnutia liečených svalov.

Tvorba protilátok

Injekcie v častejších intervaloch alebo vo vyšších dávkach môžu zvýšiť riziko tvorby neutralizujúcich protilátok proti botulotoxínu. Z klinického hľadiska môže tvorba neutralizujúcich protilátok znížiť účinnosť následnej liečby.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Obsah draslíka a sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v injekčnej liekovke obsahujúcej 150 jednotiek, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke obsahujúcej 150 jednotiek, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje 1,6 mg polysorbátu 80 v injekčnej liekovke obsahujúcej 150 jednotiek, čo zodpovedá 1,1 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Pri súbežnej liečbe Relfydessom s aminoglykozidmi alebo inými liekmi ovplyvňujúcimi neuromuskulárnu transmisiu (napr. liečivá typu kurare alebo iné lieky obsahujúce botulotoxín podané v iných miestach) sa má postupovať s opatrnosťou, pretože účinok botulotoxínu sa môže zosilniť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostačujúce údaje o použití botulotoxínu typu A u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity iné ako sú tie, ktoré sa pozorujú pri vysokých dávkach spôsobujúcich toxicitu u matiek (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Relfydess sa nemá používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Relfydess vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie Relfydessu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Relfydess sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch Relfydessu na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priamy vplyv botulotoxínu A na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U iných liekov obsahujúcich botulotoxín bol hlásený malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a/alebo obsluhovať stroje. Existuje potenciálne riziko lokalizovanej svalovej slabosti alebo porúch videnia súvisiacich s používaním Relfydessu, ktoré môžu dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Väčšina nežiaducich účinkov hlásených po jednej liečbe Relfydessom u pacientov, ktorí dostali ≥ 50 jednotiek vo všetkých placebom kontrolovaných štúdiách v rámci vývojového programu, bola miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky boli reakcie v mieste podania a bolesť hlavy, ktoré sa vyskytli približne u 7 % a 5 % pacientov, v uvedenom poradí. Vo všeobecnosti sa reakcie súvisiace s liečbou/technikou podania vyskytli v priebehu prvého mesiaca po podaní injekcie a boli prechodné.

Pri kombinovanej liečbe glabulárnych vrások a bočných vejárovitých vrások bola povaha a frekvencia nežiaducich účinkov porovnateľná s tými, ktoré boli pozorované pri liečbe pacientov s jednotlivými indikáciami.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencia nežiaducich reakcií je klasifikovaná nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Mierne až hlboké glabélárne vrásky

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované u pacientov, ktorým bol podávaný Relfydess na dočasné zlepšenie vzhľadu miernych až hlbokých glabélárnych vrások.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy imunitného systému	menej časté	precitlivenosť
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
Poruchy oka	časté	ptóza očného viečka
	menej časté	porucha videnia, suché oko, astenopia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	ptóza obočia, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	svalová slabosť, svalový spazmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	reakcie v mieste podania (napr. modriny, opuchy, pruritus, bolesť, diskomfort, hematóm, precitlivenosť, pocit tepla)

Tabuľka 3: Mierne až hlboké bočné vejárovité vrásky

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované u pacientov, ktorým bol podávaný Relfydess na dočasné zlepšenie vzhľadu miernych až hlbokých bočných vejárovitých vrások.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy imunitného systému	menej časté	precitlivenosť
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
Poruchy oka	menej časté	suché oko, astenopia, opuch očného viečka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	svalová slabosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	reakcie v mieste podania (napr. erytém, bolesť a modrina)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nadmerné dávky môžu vyvolať rozsiahlu a výraznú nervovosvalovú paralýzu s rôznymi príznakmi. Môže byť potrebná podpora dýchania v prípade, keď nadmerné dávky vyvolajú paralýzu dýchacích svalov. V prípade predávkovania má byť pacient niekoľko týždňov pod lekárskej dohľadom pre prejavy a/alebo príznaky nadmernej svalovej slabosti alebo svalovej paralýzy. Môže byť potrebná symptomatická liečba.

Príznaky predávkovania sa nemusia prejaviť okamžite po podaní injekcie.

U pacientov s príznakmi predávkovania botulotoxínom (napr. kombinácia svalovej slabosti, ptózy, diplopie, ťažkosti s prehĺtaním a rečou alebo parézy dýchacích svalov) sa má zvážiť hospitalizácia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, iné periférne pôsobiace myorelaxanciá
ATC kód: M03AX01

Mechanizmus účinku

Hlavný farmakodynamický účinok botulotoxínu typu A je chemická denervácia ošetrovaného svalu, čo má za následok merateľný pokles združeného svalového akčného potenciálu. To spôsobuje lokalizované zníženie svalovej aktivity.

Pri intramuskulárnom podaní vyvoláva toxín paralýzu ošetrovaného svalu, čo dočasne znižuje jeho svalovú aktivitu. Účinok pretrváva po dlhšiu dobu, kým sa neobnoví neuromuskulárne spojenie a tým aj svalová aktivita.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Údaje opísané nižšie vychádzajú z výsledkov fázy III placebom kontrolovaných štúdií READY-1, READY-2 a READY-3. V 3 pivotných skúšaní bolo liečených celkovo 1 012 pacientov, z toho 806 pacientov bolo liečených Relfydessom a 206 pacientov bolo liečených placebom. Okrem toho bolo do otvorenej dlhodobej štúdie bezpečnosti (READY-4) zaradených ďalších 902 pacientov liečených Relfydessom. Vo všetkých štúdiách fázy III bolo Relfydessom liečených 1 708 pacientov.

Nástup účinku bol hlásený do 1 dňa (u 39 % v prípade glabelárnych vrások a 34 % v prípade bočných vejárovitých vrások) s mediánom času do nástupu účinku 2 až 3 dni. Účinok liečby bol preukázaný počas 6 mesiacov, pričom u 75 % pacientov nedošlo k návratu do stavu pred liečbou.

Pacienti, ktorým bolo podaných ≥ 50 jednotiek Relfydessu (celkovo 1 699 pacientov), boli testovaní na tvorbu protilátok proti lieku (*antidrug antibody*, ADA) na začiatku liečby a po každej liečbe. Klinické údaje naznačujú potenciál pre nízky titer ADA u niektorých osôb po liečbe; celkovo bolo 1,1 % testovaných osôb pozitívnych na ADA. Pri Relfydesse možno konštatovať nízku imunogenicitu.

Glabeledárne vrásky (READY-1 a READY-3)

V dvoch pivotných multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III bolo 451 pacientov s glabeledárnymi vráskami (GL) liečených odporúčanou dávkou 50 jednotiek. Štúdia READY-1 hodnotila liečbu Relfydessom len v oblasti glabeledárnych vrások; štúdia READY-3 hodnotila kombinovanú liečbu v oblasti glabeledárnych vrások a bočných vejárovitých vrások.

Primárna účinnosť bola definovaná ako podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu, ktorí dosiahli skóre 0 alebo 1 v závažnosti glabeledárnych vrások na 4-bodovej fotografickej stupnici GL-ILA pri maximálnom zamračení počas návštevy v 1. mesiaci. Väčšina pacientov v skupine s Relfydessom aj v skupine s placebom mala na začiatku liečby podľa hodnotenia skúšajúceho závažné glabeledárne vrásky (74,5 %, resp. 75,8 %). Pacienti s nadmerne ochabnutou kožou v ošetrovanej oblasti alebo v periorbitálnej oblasti boli zo štúdií vylúčení. Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu bol štatisticky významne vyšší ($p < 0,001$) v skupine s Relfydessom v porovnaní so skupinou s placebom v 1. mesiaci po podaní injekcie (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Hodnotenie úspešnosti liečby glabeledárnych vrások skúšajúcim^a (% a počet pacientov) v 1. mesiaci^b v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách, mITT populácia^c

Štúdia	Relfydess 50 jednotiek glabeledárne vrásky	Relfydess 50 jednotiek - glabeledárne vrásky a 60 jednotiek – bočné vejárovité vrásky	Placebo
READY-1, len glabeledárne vrásky	96,3 % N = 199	-	4,5 % N = 67
READY-3, liečba bočných vejárovitých vrások a glabeledárnych vrások	94,3 % N = 106	96,3 % N = 108	1,8 % N = 55

^a Dosiahnuté skóre 0 (žiadne) alebo 1 (mierne) v závažnosti glabellárnych vrások na stupnici GL-ILA.

^b Deň 30 primárny cieľový ukazovateľ účinnosti; $p < 0,001$.

^c Populácia podľa modifikovaného liečebného zámeru (*modified intention-to-treat* (mITT)) zahŕňala všetkých randomizovaných účastníkov, ktorým bol podaný skúšaný liek a boli analyzovaní podľa schémy randomizácie. Účastníci, u ktorých sa hodnotenie v 1. mesiaci uskutočnilo len prostredníctvom diaľkovej návštevy s fotografickou a kategorizovanou stupnicou, boli z populácie mITT vylúčení.

U účastníkov štúdie READY-1 bola odpoveď (dosiahnuté skóre 0 alebo 1 na GL-ILA pri maximálnom zamračení) štatisticky významne vyššia pri Relfydess v porovnaní s placebom od 7. dňa do 6 mesiacov ($p < 0,001$), ako je uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Hodnotenie závažnosti glabellárnych vrások skúšajúcim pri vyšetrení (*Investigator Live Assessment*, ILA) počas štúdie READY-1 – Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu^a (%) po podaní injekcie, ITT populácia^b

Čas hodnotenia po podaní injekcie	Relfydess (N = 223)	Placebo (N = 74)
	GL-ILA	GL-ILA
Deň 7	93,2 %	4,3 %
Deň 14	96,4 %	6,3 %
Mesiac 1	96,4 %	4,7 %
Mesiac 2	92,9 %	8,9 %
Mesiac 3	73,7 %	7,9 %
Mesiac 4	53,7 %	6,3 %
Mesiac 5	39,7 %	6,3 %
Mesiac 6	23,6 %	1,5 %

^a Definovaný ako pacient so stupňom závažnosti glabellárnych vrások 2 (mierne) alebo 3 (hlboké) na začiatku liečby a stupňom závažnosti 0 (žiadne) alebo 1 (jemné) pri danej kontrole podľa hodnotenia stupnice závažnosti GL-ILA.

^b Populácia podľa liečebného zámeru (*intention-to-treat*, ITT) zahŕňala všetkých randomizovaných účastníkov, ktorým bol podaný skúšaný liek a boli analyzovaní podľa schémy randomizácie

Pri kombinovanej liečbe glabellárnych vrások a bočných vejárovitých vrások v štúdiu READY-3 bola odpoveď (dosiahnuté skóre 0 alebo 1 na GL-ILA stupnici pri maximálnom zamračení) štatisticky významne vyššia (nominálna hodnota $p < 0,001$) v skupine Relfydess-liečba glabellárnych vrások/Relfydess-liečba bočných vejárovitých vrások v porovnaní so skupinou placebo-liečba glabellárnych vrások/placebo-liečba bočných vejárovitých vrások počas 6 mesiacov po liečbe.

Bočné vejárovité vrásky (READY-2 a READY-3)

V dvoch pivotných multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III bolo 471 pacientov s bočnými vejárovitými vráskami liečených odporúčanou dávkou 60 jednotiek. Štúdia READY-2 hodnotila liečbu bočných vejárovitých vrások Relfydessom ako monoterapiu; štúdia READY-3 hodnotila kombinovanú liečbu glabellárnych vrások a bočných vejárovitých vrások.

Primárnym kritériom účinnosti bol podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu, definovaný ako dosiahnutie skóre 0 alebo 1 v závažnosti bočných vejárovitých vrások podľa štvorbodovej fotografickej stupnice LCL-ILA (hodnotenie skúšajúcim pri osobnom vyšetrení bočných vejárovitých vrások) pri maximálnom úsmeve pri návšteve v 1. mesiaci. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s nadmerne ochabnutou kožou v liečenej oblasti alebo v periorbitálnej oblasti. Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu bol štatisticky významne vyšší ($p < 0,001$) v skupine s Relfydessom v porovnaní so skupinou s placebom v 1. mesiaci po podaní injekcie (tabuľka 6).

Tabuľka 6: Hodnotenie úspešnosti liečby bočných vejárovitých vrások skúšajúcim^a (% a počet pacientov) v 1. mesiaci^b v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách, mITT populácia^c

Štúdia	Relfydess 60 jednotiek LCL	Relfydess 60 jednotiek LCL a 50 jednotiek GL	Placebo
READY-2, iba LCL	87,2 % N = 204	-	11,9 % N = 69

READY-3, liečba LCL a GL	78,1 % N = 117	83,3 % N = 108	19,3 % N = 55
-----------------------------	-------------------	-------------------	------------------

^a Dosiahnuté skóre 0 (žiadne) alebo 1 (mierne) v závažnosti LCL na stupnici LCL-ILA.

^b Deň 30 primárny cieľový ukazovateľ účinnosti; $p < 0,001$

^c Populácia podľa modifikovaného liečebného zámeru (*modified intention-to-treat*, mITT) zahŕňala všetkých randomizovaných účastníkov, ktorým bol podaný skúšaný liek a boli analyzovaní podľa schémy randomizácie. Účastníci, u ktorých sa hodnotenie v 1. mesiaci uskutočnilo len prostredníctvom diaľkovej návštevy s fotografickou a kategorizovanou stupnicou, boli z populácie mITT vylúčení.

U účastníkov štúdie READY-2 bola odpoveď (dosiahnuté skóre 0 alebo 1 na LCL-ILA pri maximálnom úsmeve) štatisticky významne vyššia pri Relfydese v porovnaní s placebom od 7. dňa do 6 mesiacov ($p \leq 0,002$), ako je uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Hodnotenie závažnosti bočných vejárovitých vrások skúšajúcim pri vyšetrení (ILA) počas štúdie READY-2 – Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu^a (%) po podaní injekcií, ITT populácia^b

Čas hodnotenia po podaní injekcie	Relfydess (N = 230)	Placebo (N = 73)
	LCL-ILA	LCL-ILA
Deň 7	82,5 %	8,5 %
Deň 14	89,7 %	11,4 %
Mesiac 1	87,5 %	11,8 %
Mesiac 2	76,3 %	14,3 %
Mesiac 3	59,8 %	14,9 %
Mesiac 4	45,7 %	10,9 %
Mesiac 5	32,1 %	6,2 %
Mesiac 6	23,3 %	7,2 %

^a Definovaný ako pacient so stupňom závažnosti bočných vejárovitých vrások 2 (mierne) alebo 3 (hlboké) na začiatku liečby a stupňom závažnosti 0 (žiadne) alebo 1 (jemné) pri danej kontrole podľa hodnotenia stupnice závažnosti LCL-ILA.

^b populácia podľa liečebného zámeru (*intention-to-treat*, ITT) zahŕňala všetkých randomizovaných účastníkov, ktorým bol podaný skúšaný liek a boli analyzovaní podľa schémy randomizácie

Pri kombinovanej liečbe glabelárnych vrások v štúdiu READY-3 bola odpoveď (dosiahnuté skóre 0 alebo 1 na LCL-ILA stupnici pri maximálnom úsmeve) štatisticky významne vyššia (nominálna hodnota $p \leq 0,007$) v skupine Relfydess-liečba glabelárnych vrások/Relfydess-liečba bočných vejárovitých vrások v porovnaní so skupinou placebo-liečba glabelárnych vrások/placebo-liečba bočných vejárovitých vrások vo všetkých časoch hodnotenia po liečbe, okrem 6. mesiaca.

Spokojnosť a psychický stav účastníkov klinickej štúdie

Psychický stav účastníkov štúdie sa hodnotil pomocou stupnice FACE-Q™ na hodnotenie psychického stavu.

Na hodnotenie spokojnosti účastníkov štúdie so zvlhľadom glabelárnych vrások a/alebo bočných vejárovitých vrások, ako aj spokojnosti s liečbou, sa použila stupnica Dotazníka spokojnosti s liečbou vrások na tvári (*Facial Line Treatment Satisfaction Questionnaire*, FLTSQ).

Odpovede z hodnotenia psychického stavu na stupnici FACE-Q™ a odpovede na stupnici FLTSQ naznačili, že účastníkom štúdie liečených Relfydessom sa zlepšil psychický stav a boli spokojnejší s liečbou a svojím zvlhľadom v porovnaní s účastníkmi, ktorí dostávali placebo, v každom období hodnotenia po liečbe. Podľa hodnotení z FACE-Q™ a FLTSQ sa zlepšený psychický stav a spokojnosť účastníkov štúdie udržali počas 6 mesiacov po liečbe.

Otvorená štúdia (READY-4)

V multicentrickej otvorenej štúdiu READY-4 fázy III sa Relfydess podával v dávke až do 110 jednotiek na jedno ošetrenie a až v 4 opakovaných liečebných cykloch pre každú indikáciu (spolu

až 7 liečebných cyklov pre glabelárne vrásky a/alebo pre bočné vejárovité vrásky počas 52 týždňov). Podiel pacientov s odpoveďou na liečbu stanovený skúšajúcim v 4. týždni sa udržal počas opakovaných cyklov liečby glabelárnych vrások pri maximálnom zamračení v podskupine 175 účastníkov, ktorí podstúpili 4 liečebné cykly (79,4 % v 1. cykle liečby a 80,0 % v 4. cykle liečby). Podiel pacientov s odpoveďou na liečbu zo 186 účastníkov, ktorí podstúpili 4 liečebné cykly liečby bočných vejárovitých vrások pri maximálnom úsmeve, bol 64,5 % v 1. cykle liečby a 60,2 % v 4. cykle liečby.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Relfydessom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu dočasného zlepšenia vzhľadu miernych až hlbokých glabelárnych vrások pri maximálnom zamračení a bočných vejárovitých vrások pri maximálnom úsmeve (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neočakáva sa, že by bol Relfydess po intramuskulárnom podaní injekcie v odporúčanej dávke prítomný v merateľných množstvách v periférnej krvi. Preto sa farmakokinetické štúdie neuskutočnili.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej a chronickej toxicity a lokálnej znášanlivosti v mieste podania nepreukázali žiadne nezvyčajné lokálne ani systémové nežiaduce účinky v klinicky významných hladinách dávky. Údaje z literatúry naznačujú, že botulotoxíny majú krátky polčas rozpadu v krvi a obmedzenú difúziu v tkanivách, vrátane prenikania cez placentu. Pri dávkach, ktoré nespôsobili parentálnu toxicitu, botulotoxín nemal nepriaznivý vplyv na plodnosť ani reprodukčnú funkciu u králikov. U gravidných samíc potkanov alebo králikov viedlo každodenné intramuskulárne podávanie botulotoxínu počas obdobia organogenézy k zníženiu hmotnosti plodu a zníženiu kostnej osifikácie, najmä pri vyšších dávkach spojených s významnou toxicitou u matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
chlorid draselný
chlorid sodný
polysorbát 80
L-tryptofán
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Injekčné liekovky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Neotvorená injekčná liekovka chránená pred svetlom sa môže nechať pri izbovej teplote do 25 °C. Stabilita Relfydessu (neotvorená injekčná liekovka) bola preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh obalu/uzáveru

Sklenená injekčná liekovka typu I, brómbutylová zátk a hliníkový uzáver s polypropylénovým odklápacím viečkom.

Obsah obalu

Každá injekčná liekovka obsahuje 150 jednotiek botulotoxínu typu A v 1,5 ml roztoku.

Veľkosti balenia:

Balenie obsahuje 1 alebo 10 injekčných liekoviek lieku Relfydess 100 jednotiek/ml injekčný roztok.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ihneď po podaní lieku pacientovi má byť všetok nepoužitý Relfydess, ktorý mohol zostať v injekčnej liekovke alebo striekačke, inaktivovaný zriedeným roztokom chlórnanu sodného (0,1 % NaOCl) alebo roztokom hydroxidu sodného (1 % NaOH).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

ODPORÚČANIA V PRÍPADE AKEJKOL'VEK NEHODY POČAS ZAOBCHÁDZANIA S BOTULOTOXÍNOM

- Akýkoľvek vyliaty liek je potrebné utrieť suchým, absorpčným materiálom. Materiál sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.
- Kontaminované povrchy je potrebné očistiť zriedeným roztokom chlórnanu sodného alebo hydroxidu sodného a následne vysušiť.
- Ak sa injekčná liekovka rozbije, postupujte podľa vyššie uvedených pokynov, opatrne pozbierajte úlomky skla a utrite liek, pričom sa vyhnite poraneniu kože.
- Ak sa liek dostane do kontaktu s kožou, postihnuté miesto umyte mydlom a vodou.
- Ak sa liek dostane do kontaktu s očami, dôkladne ich vypláchnite veľkým množstvom vody alebo roztokom na výplach očí.
- Ak sa liek dostane do kontaktu s ranou, reznou ranou alebo porušenou kožou, dôkladne ju vypláchnite veľkým množstvom vody a vyhľadajte lekársku pomoc.

Tieto pokyny na použitie, zaobchádzanie a likvidáciu je potrebné prísne dodržiavať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Galderma International
Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin, La Défense 4
92927 La Défense Cedex, Paríž
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

63/0285/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026