

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Relfydess 100 unités/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Toxine botulinique de type A : 100 unités/ml, fabriquée à partir de *Clostridium botulinum*, sans complexes protéiques.

Les unités sont spécifiques à Relfydess et ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulinique.

Chaque flacon contient 150 unités dans 1,5 ml de solution.

Excipients à effet notoire:

Un ml de solution contient 1,1 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore à jaune pâle

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Relfydess est indiqué pour l'amélioration temporaire de l'apparence des :

- Rides glabellaires modérées à sévères observées lors du froncement maximum des sourcils,
- Rides canthales latérales modérées à sévères observées lors d'un sourire forcé,

seul ou en association, chez l'adulte de moins de 65 ans, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important chez le patient.

4.2. Posologie et mode d'administration

L'intervalle entre deux traitements par Relfydess ne doit pas être inférieur à douze semaines.

L'efficacité et la sécurité d'administrations répétées de ce produit n'ont pas été étudiées à plus de 52 semaines.

La prise en compte de la dose cumulative est nécessaire lorsque d'autres produits à base de toxine botulinique sont utilisés ou ont été utilisés pour traiter d'autres indications pour ces produits.

Posologie

Les unités sont spécifiques à Relfydess et ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations à base de toxine botulinique.

Relfydess est un médicament prêt à l'emploi avec une concentration de 10 unités par 0,1 ml et ne requiert aucune reconstitution.

Tableau 1 : Instructions concernant les dosages injectés de Relfydess

Traitement(s)	Dose totale recommandée	Dose par injection
Rides glabellaires	50 unités (0.5 ml)	5 injections de 10 unités (0.1 ml): 2 injections dans chacun des muscles <i>corrugator</i> et 1 injection dans le muscle <i>procerus</i> près de l'angle nasofrontal (voir Figure 1)
Rides canthales latérales	60 unités (0.6 ml)	6 injections de 10 unités (0.1 ml): 3 injections dans chacun des muscles <i>orbicularis oculi</i> (voir Figure 2)
Traitement combiné des rides glabellaires et des rides canthales latérales	110 unités (1.1 ml)	Un total de 11 injections de 10 unités (0.1 ml) pour le traitement combiné des rides glabellaires et des rides canthales latérales

Informations générales

En cas d'échec thérapeutique ou de diminution de l'effet après des injections répétées, il convient d'envisager d'autres méthodes thérapeutiques. En cas d'échec du traitement après la première séance, il y a lieu :

- D'analyser les causes de l'échec comme : muscles injectés incorrects, technique d'injection inappropriée, et formation d'anticorps neutralisant la toxine ;
- De réévaluer la pertinence du traitement par la toxine botulinique de type A.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Relfydess chez les enfants âgés de 18 ans et moins n'ont pas été établies. L'utilisation de Relfydess n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Population âgée

Il existe des données cliniques de phase 3 limitées sur l'utilisation de Relfydess chez les patients de 65 ans et plus.

Mode d'administration

Relfydess doit être administré uniquement par un médecin ayant les compétences adéquates et l'expérience de l'utilisation de ce traitement, et disposant du matériel approprié.

Voie intramusculaire.

Les doses et les intervalles de temps entre chaque traitement dépendent de l'évaluation de la réponse individuelle du patient, mais les doses ne doivent pas dépasser les doses maximales autorisées et l'intervalle entre les traitements doit être d'au moins 12 semaines.

Un flacon de Relfydess doit être utilisé uniquement pour le traitement d'un seul patient, au cours d'une seule séance d'injection. Tout excédent de produit non utilisé doit être éliminé.

Des techniques aseptiques et des pratiques standards doivent être adoptées pour éviter tout risque de contamination croisée. Pour les précautions particulières d'élimination et de manipulation, voir la section 6.6.

Le délai d'action médian d'apparition est de 2 à 3 jours, certains patients signalant un effet dès le premier jour. L'effet du traitement a été démontré pendant 6 mois, avec jusqu'à 75 % des patients ne revenant pas à leur état initial.

Rides glabellaires

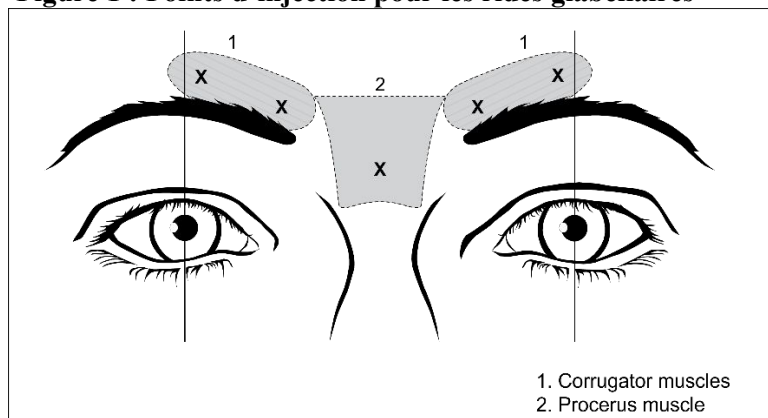
La dose totale recommandée pour le traitement des rides glabellaires chez l'adulte est de 50 unités/0.5ml administrée par injection intramusculaire, à diviser de manière équitable (10 unités/0.1 ml par injection) en 5 sites d'injection intramusculaires (voir **Figure 1**) : 2 injections dans chacun des muscles *corrugator* et 1 injection dans le muscle *procerus* près de l'angle nasofrontal.

Les repères anatomiques peuvent être plus facilement identifiés si leur palpation et leur observation sont effectuées lors du froncement maximum des sourcils par le patient. Avant et pendant l'injection, il faut placer fermement le pouce ou l'index sous le rebord orbitaire afin d'éviter l'extravasation sous le rebord orbitaire. L'aiguille doit être orientée vers le haut et vers la ligne médiane lors de l'injection.

Pour diminuer le risque de ptosis des paupières, les mesures suivantes doivent être prises en compte :

- Eviter les injections à proximité du muscle *levator palpebrae superioris* (ou muscle releveur de la paupière supérieure), en particulier chez les patients dotés de puissants complexes abaisseurs des sourcils ;
- Les injections latérales dans le muscle *corrugator* doivent être effectuées à au moins 1 cm au-dessus de la crête osseuse supraorbitaire ;
- S'assurer que les doses injectées (volume) sont exactes ;
- Eviter d'injecter à moins d'1 cm au-dessus de la partie centrale du muscle.

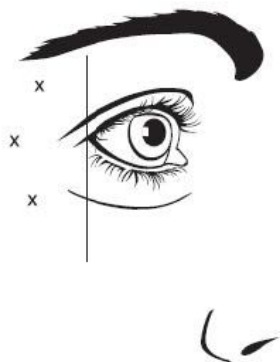
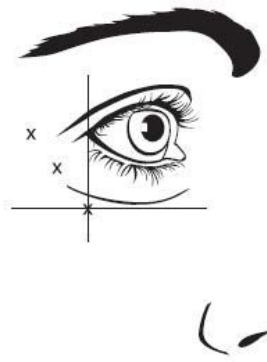
Figure 1 : Points d'injection pour les rides glabellaires



Rides canthales latérales

La dose totale recommandée pour le traitement des rides canthales latérales chez l'adulte est de 60 unités/0.6 ml administrée par injection intramusculaire, à diviser de manière équitable en 10 unités/0.1 ml dans chacun des 6 points d'injection intramusculaires (voir **Figure 2** : option 1 et Option 2) : 3 injections (30 unités/0.3 ml) de chaque côté au niveau du muscle *orbicularis oculi*. Les injections doivent être réalisées avec l'aiguille orientée vers le haut et éloignée de l'œil, dans le muscle *orbicularis oculi* latéral. Si des rides dans la région canthale latérale apparaissent à la fois au-dessus et en-dessous du muscle *canthus* latéral, injecter selon l'Option 1. Si les rides dans la région canthale latérale sont principalement en-dessous du muscle *canthus* latéral, injecter selon l'Option 2.

Figure 2 : Points d'injection pour les rides canthales latérales

Option 1: Au-dessus et en-dessous du *canthus* latéral**Option 2: En-dessous du *canthus* latéral**

Le repérage anatomique des rides canthales latérales peut être facilité s'il est effectué par l'observation et la palpation lors d'un sourire forcé. Des précautions doivent être prises pour éviter d'injecter les muscles zygomatiques afin d'éviter une déformation de la bouche et un sourire asymétrique.

Traitement combiné des rides glabellaires et des rides canthales latérales

Pour le traitement combinant les rides glabellaires et les rides canthales latérales, la dose individuelle et l'administration doivent respecter la dose totale de 110 unités/1.1 ml de Relfydess.

La dose recommandée pour le traitement des rides glabellaires est de 50 unités/0.5 ml (10 unités/0.1 ml par injection dans chacun des 5 points d'injection intramusculaires). La dose recommandée pour le traitement des rides canthales latérales est de 60 unités/0.6 ml (10 unités/0.1 ml dans chacun des 6 points d'injection intramusculaires).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En cas d'infection au niveau des sites d'injection proposés.

En cas de myasthénie grave, de syndrome de Lambert Eaton ou de sclérose latérale amyotrophique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**Général**

Relfydess ne doit pas être injecté dans un vaisseau sanguin.

Comme pour toute injection intramusculaire, le traitement par Relfydess est déconseillé chez les patients présentant un temps de saignement prolongé.

Les patients traités avec la dose recommandée peuvent présenter une faiblesse musculaire excessive. Chaque flacon de Relfydess doit être utilisé pour le traitement d'un seul patient, au cours d'une seule séance.

L'excédent de produit non utilisé doit être éliminé conformément aux instructions de la rubrique 6.6. Des précautions particulières doivent être prises pour l'inactivation et l'élimination de la solution non utilisée (voir rubrique 6.6).

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité graves et/ou immédiates ont été signalées pour les produits à base de toxines botuliniques, et des réactions anaphylactiques peuvent survenir très rarement (voir rubrique 4.8). Ces réactions comprennent l'anaphylaxie, les maladies sériques, l'urticaire, l'œdème des tissus mous et la dyspnée. L'équipement et les médicaments (y compris l'adrénaline) nécessaires pour traiter l'anaphylaxie doivent être facilement disponibles. Si une telle réaction survient, l'injection

ultérieure de Relfydess doit être interrompue et une thérapie médicale appropriée doit être immédiatement mise en place.

Diffusion de l'effet de la toxine

Des données de sécurité post-commercialisation d'autres produits à base de toxine botulinique approuvés suggèrent, que des effets de la toxine botulinique (tels que la diplopie, la vision floue et le ptosis) peuvent être observés au-delà du site d'injection local (voir rubrique 4.8). Des cas de botulisme iatrogène ont été rapportés après l'injection de produits contenant de la toxine botulinique. De plus, des réactions indésirables potentiellement liés à la diffusion de l'effet de la toxine à distance du site d'injection ont été rapportés très rarement avec la toxine botulinique et peuvent inclure l'asthénie, la faiblesse musculaire généralisée, la dysphagie, la dysphonie, la dysarthrie, l'incontinence urinaire et les difficultés respiratoires. Ces symptômes sont cohérents avec le mécanisme d'action des toxines botuliniques et ont été signalés quelques heures à quelques semaines après l'injection.

Les troubles de la déglutition et respiratoires peuvent mettre la vie en danger et des cas de décès liés à la diffusion des effets de la toxine ont été rapportés. Les patients ayant des antécédents de troubles de déglutition ou respiratoires peuvent être plus susceptibles de présenter ces complications. Plus spécifiquement, après un traitement par toxine botulinique, des cas très rares de décès ont été signalés chez des patients présentant une dysphagie, une pneumopathie ou une asthénie significative. Par conséquent, Relfydess n'est pas recommandé chez ces patients.

Les patients ou les soignants doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une diffusion de l'effet de la toxine botulinique, ou en cas de troubles de la déglutition, de l'élocution ou de troubles respiratoires (voir rubrique 4.9).

Troubles neuromusculaires préexistants

Relfydess doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque ou des signes cliniques de déficit marqué de la transmission neuromusculaire. Ces patients peuvent avoir une sensibilité accrue aux substances comme la toxine botulinique, et une faiblesse musculaire excessive (incluant des effets systémiques de dysphagie sévère et des atteintes respiratoires) peut apparaître après le traitement. Dans certains cas, la dysphagie a été observée pendant plusieurs mois et un tube gastrique a été mis en place.

Conditions préexistantes au site d'injection

La prudence s'impose lorsque Relfydess est utilisé en présence d'une inflammation au(x) site(s) d'injection proposé(s) ou lorsque le(s) muscle(s) ciblé(s) présente(nt) une atrophie ou une faiblesse excessive. La prudence s'impose lorsque Relfydess est utilisé chez un patient présentant une asymétrie faciale, un ptosis, une laxité de peau excessive (comme une dermatochalasie, voir rubrique 5.1), des cicatrices cutanées profondes, ou une peau grasse épaisse.

Effets indésirables ophtalmiques

Des cas de sécheresse oculaire, une faible production lacrymale, une réduction des clignotements et des troubles cornéens peuvent survenir avec l'utilisation de toxines botuliniques. Si les symptômes de sécheresse oculaire (comme par exemple, irritation oculaire, photophobie ou troubles visuels) persistent, une consultation ophtalmologique est à envisager. Un larmoiement excessif peut se produire avec l'utilisation de toxines botuliniques.

Atrophie musculaire

Une atrophie musculaire survient après un traitement répété de toxine botulinique, secondaire à une paralysie flasque des muscles traités.

Formation d'anticorps

Les injections à intervalles trop rapprochés ou à doses trop élevées peuvent augmenter le risque de formation d'anticorps neutralisant la toxine botulinique. Sur le plan clinique, la formation d'anticorps neutralisants est susceptible de diminuer l'efficacité des traitements ultérieurs.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Teneur en potassium et sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par flacon de 150 unités, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon de 150 unités, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Teneur en polysorbate 80

Ce médicament contient 1,6 mg de polysorbate 80 par flacon de 150 unités, ce qui équivaut à 1,1 mg/ml. Les polysorbates peuvent causer des réactions allergiques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Le traitement concomitant avec Relfydess et des aminoglycosides ou d'autres agents interférant sur la transmission neuromusculaire (comme par exemple, les agents curarisants ou d'autres produits à base de toxine botulinique à d'autres sites d'injection) ne doit être effectuée qu'avec prudence car l'effet de la toxine botulinique peut être potentialisé.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation de la toxine botulinique de type A chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction hormis l'administration de doses élevées causant une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

Par conséquent, Relfydess ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ainsi que chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si Relfydess est excrété dans le lait maternel. L'excrétion de Relfydess dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Relfydess ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques évaluant l'effet de Relfydess sur la fertilité. Il n'existe aucune preuve d'effet direct de la toxine botulinique A sur la fertilité dans les études chez l'animal (voir la rubrique 5.3.).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

D'autres produits à base de toxine botulinique ont rapporté une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il existe un risque potentiel de faiblesse musculaire localisée ou de troubles visuels liés à l'utilisation de Relfydess, susceptibles d'altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La majorité des effets indésirables rapportée après un traitement avec Relfydess chez les sujets recevant ≥ 50 unités dans toutes les études contrôlées versus placebo du programme de développement étaient d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportées étaient des réactions au site d'injection et des céphalées survenant respectivement chez environ 7% et 5% des sujets.

En général, les réactions liées à la technique de traitement/injection se sont produites dans le mois suivant l'injection et étaient transitoires.

Dans le cadre du traitement concomitant des rides glabellaires et des rides canthales latérales, la nature et la fréquence des effets indésirables étaient comparables à ce qui a été observé lorsque les patients étaient traités pour une seule des indications.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit :

Très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : rides glabellaires modérées à sévères

Les effets indésirables listés ci-après ont été observés chez les patients ayant reçu Relfydess pour la correction temporaire de l'apparence des rides glabellaires modérées à sévères.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Adverse reactions
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections oculaires	Fréquent	Ptosis
	Peu fréquent	Troubles visuels, sécheresse oculaire, asthénopie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Ptose sourcilière, urticaire
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Faiblesse musculaire, spasme musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions au site d'injection (par exemple bleus, tuméfaction, prurit, douleur, gêne, hématome, hypersensibilité et chaleur)

Tableau 3 : Rides canthales latérales modérées à sévères

Les effets indésirables listés ci-après ont été observés chez les patients ayant reçu Relfydess pour la correction temporaire de l'apparence des rides canthales latérales modérées à sévères.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Adverse reactions
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections oculaires	Peu fréquent	Sécheresse oculaire, asthénopie, œdème palpébral
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Faiblesse musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions au site d'injection (par exemple érythème, douleur et bleus)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

L'administration de doses excessives de toxine botulinique est susceptible de produire une paralysie neuromusculaire distante et profonde associée à divers symptômes. Si le surdosage induit une paralysie des muscles respiratoires, des mesures de réanimation respiratoire peuvent s'avérer nécessaires. En cas de surdosage ou de diffusion de la toxine, une surveillance médicale du patient doit être instaurée pour plusieurs semaines pour rechercher d'éventuels symptômes de faiblesse musculaire excessive ou de paralysie musculaire. Un traitement symptomatique sera mis en œuvre si nécessaire.

Les symptômes de surdosage ne se manifestent pas obligatoirement juste après l'injection.

Une hospitalisation doit être envisagée chez les patients présentant des symptômes d'intoxication à la toxine botulinique de type A (par exemple association d'une faiblesse musculaire à un ptosis, une diplopie, des troubles de la déglutition et du langage ou une parésie des muscles respiratoires).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres myorelaxants à action périphérique, code ATC : M03AX01.

Mécanisme d'action

Le principal effet pharmacodynamique de la toxine botulinique de type A est lié à la dénervation chimique du muscle traité, conduisant à une diminution mesurable du potentiel d'action musculaire provoquant une diminution localisée de l'activité musculaire.

Après injection intramusculaire, la toxine induit une paralysie du muscle affecté, ce qui réduit temporairement l'activité du muscle. L'effet dure pendant des périodes prolongées jusqu'à ce que la jonction se soit rétablie et que l'activité musculaire revienne.

Efficacité et sécurité clinique

Les données décrites ci-dessous résultent des études de Phase III contrôlées versus placebo READY-1, READY-2 et READY-3. Un total de 1 012 patients a été inclus dans 3 études pivotales, dont 806 patients ont été traités par Relfydess et 206 patients ont été traités par placebo. 902 patients supplémentaires ont également été traités par Relfydess au cours d'une étude ouverte sur la sécurité à long terme (READY-4). Au cours de toutes les études de Phase III, 1708 patients ont été traités par Relfydess.

Les premières réponses ont été observées en 1 jour (jusqu'à 39% et 34% pour les rides glabellaires et canthales latérales, respectivement), avec un délai médian d'apparition de la réponse de 2 à 3 jours. L'effet du traitement a été démontré pendant 6 mois, avec jusqu'à 75% des patients ont vu l'effet du traitement se maintenir.

Les patients recevant ≥ 50 unités de Relfydess (1699 au total) ont été testés à l'inclusion pour la formation d'anticorps anti-médicament (ADA), puis après chaque traitement. Les données cliniques suggèrent la possibilité d'un faible titre d'anticorps anti-médicament (ADA) chez certains individus après le traitement ; au total, 1,1 % des sujets ont été testés positifs pour les anticorps anti-médicament (ADA). On peut en conclure que Relfydess a une faible immunogénicité.

Rides glabellaires (READY-1 et READY-3)

Au cours de deux études pivotales de phase III, multicentriques, en double aveugle, contrôle versus placebo, 451 patients ont été traités pour des rides glabellaires aux doses recommandées de 50 unités. L'étude READY-1 a évalué le traitement par Relfydess des rides glabellaires uniquement; READY-3 a évalué le traitement concomitant des rides glabellaires et canthales latérales.

L'efficacité primaire était la proportion de réponders, définie comme l'obtention d'un score de 0 ou 1 dans la sévérité des rides glabellaires sur l'échelle photographique à 4 points GL-ILA au froncement maximal des sourcils lors de la visite prévue à 1 mois. La majorité des sujets des deux groupes Relfydess et placebo présentaient des rides glabellaires sévères à l'inclusion défini par l'investigateur (74,5% et 75,8 % respectivement). Les patients présentant une laxité cutanée excessive au niveau des zones traitées ou au niveau de la zone périorbitale ont été exclus des études. La proportion des réponders était statistiquement significativement supérieure ($p < 0,001$) dans le groupe Relfydess comparé au groupe placebo à 1 mois (Tableau 4).

Tableau 4 : Evaluation par l'investigateur du succès du traitement des rides glabellaires ^a (% et nombre de sujets) à 1 mois ^b dans les études cliniques en double-aveugle, contrôlées versus placebo, population mITT ^c

Etude	Relfydess 50 unités rides glabellaires	Relfydess 50 unités rides glabellaires et 60 unités rides canthales latérales	Placebo
READY-1, rides glabellaires uniquement	96,3% N = 199	-	4,5% N = 67
READY-3, rides glabellaires et canthales latérales	94,3% N = 106	96,3% N = 108	1,8% N = 55

^a Obtention d'un score de 0 (aucun) ou 1 (léger) dans la sévérité des rides glabellaires sur l'échelle GL-ILA

^b Critère principal d'efficacité au jour 30 ; $p < 0,001$

^c La population en intention de traiter modifiée (mITT) comprenait tous les sujets qui ont été randomisés et ayant reçu le produit de l'étude, et qui ont été analysés selon le schéma de randomisation. Les sujets ayant eu une évaluation avec un échelle photographique et catégorielle au mois 1 via une visite à distance ont été exclus de la population mITT.

Pour les sujets de l'étude READY-1, la réponse (atteignant 0 ou 1 sur l'échelle GL-ILA au froncement maximal des sourcils) était statistiquement significativement supérieure avec Relfydess par rapport au placebo, du jour 7 jusqu'à 6 mois ($p < 0,001$), comme indiqué dans le Tableau 5.

Tableau 5 : READY-1 Évaluation en direct par l'investigateur (Investigator Live Assessment : ILA) de la sévérité des rides glabellaires - Taux de réponders^a (%) après l'injection, population^b ITT

Visite après l'injection	Relfydess (N=223)	Placebo (N=74)
	GL-ILA	GL-ILA
Jour 7	93,2%	4,3%
Jour 14	96,4%	6,3%
Mois 1	96,4%	4,7%
Mois 2	92,9%	8,9%
Mois 3	73,7%	7,9%
Mois 4	53,7%	6,3%
Mois 5	39,7%	6,3%
Mois 6	23,6%	1,5%

^a Défini comme ayant un grade de sévérité des rides glabellaires de 2 (modéré) ou 3 (sévère) à l'inclusion et de 0 (aucun) ou 1 (léger) lors d'une visite donnée, évalué par l'échelle de sévérité GL-ILA.

^b La population en intention de traiter (ITT) comprenait tous les sujets randomisés et ayant reçu le produit de l'étude, et qui ont été analysés selon le schéma de randomisation.

Lorsqu'il est utilisé en traitement concomitant avec les rides canthales latérales dans READY-3, la réponse (atteignant 0 ou 1 sur l'échelle GL-ILA au froncement maximal des sourcils) était statistiquement significativement supérieure ($p < 0,001$) dans le groupe Relfydess-rides glabellaires/Relfydess-rides canthales latérales par rapport au groupe placebo rides glabellaires /placebo rides canthales latérales pendant les 6 mois suivant le traitement.

Rides canthales latérales (READY 2 et READY 3)

Dans deux études pivotales de phase III multicentriques, en double aveugle et contrôlées versus placebo, 471 patients ont été traités au niveau des rides canthales latérales à la dose recommandée de 60 unités. READY-2 a évalué le traitement Relfydess des rides canthales latérales uniquement ; READY-3 a évalué le traitement concomitant des rides glabellaires et des rides canthales latérales.

L'efficacité principale était la proportion de sujets répondants, définis comme l'obtention d'un score de 0 ou 1 sur l'échelle photographique à 4 points LCL-ILA ((LCL-Investigator Live Assessment : rides canthales latérales - Evaluation en direct par l'investigateur) lors d'un sourire maximal, lors de la visite à 1 mois. Les patients présentant un relâchement cutané excessif dans la zone de traitement ou la zone périorbitaire ont été exclus de l'étude. La proportion de répondants était statistiquement significativement supérieure ($p < 0,001$) dans le groupe Relfydess par rapport au groupe placebo à 1 mois (Tableau 6).

Tableau 6 : Évaluation par l'investigateur du succès du traitement des rides canthales latérales ^a (% et nombre de sujets) à 1 mois^b dans des études cliniques en double aveugle et contrôlées versus placebo, population ^c mITT

Etude	Relfydess 60 unités rides canthales latérales	Relfydess 60 unités rides canthales latérales et 50 unités rides glabellaires	Placebo
READY-2, rides canthales latérales uniquement	87,2% N = 204	-	11,9% N = 69
READY-3, traitement concomitant des rides canthales latérales et des rides glabellaires	78,1% N = 117	83,3% N = 108	19,3% N = 55

^a a obtenu un score de 0 (aucun) ou 1 (léger) dans la sévérité des rides canthales latérales sur l'échelle LCL-ILA.

^b Critère d'efficacité primaire au jour 30 ; $p < 0,001$.

^c La population en intention de traiter modifiée (mITT) comprenait tous les sujets randomisés et ayant reçu le produit de l'étude, et qui ont été analysés selon le schéma de randomisation. Les sujets ayant eu une évaluation avec une échelle photographique et catégorielle au mois 1 via une visite à distance ont été exclus de la population mITT.

Dans l'étude READY-2, la réponse (atteignant 0 ou 1 sur l'échelle LCL-ILA lors d'un sourire maximal) était statistiquement significativement supérieure avec Relfydess par rapport au placebo du jour 7 jusqu'à 6 mois ($p \leq 0,002$), comme indiqué dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Taux de répondeurs ^a de l'évaluation en direct par l'investigateur (ILA) de la sévérité des rides canthales latérales après l'injection, population en intention de traiter ^b

Visite après l'injection	Relfydess (N=230)	Placebo (N=73)
	LCL-ILA	LCL-ILA
Jour 7	82,5%	8,5%
Jour 14	89,7%	11,4%
Mois 1	87,5%	11,8%
Mois 2	76,3%	14,3%
Mois 3	59,8%	14,9%
Mois 4	45,7%	10,9%

Mois 5	32,1%	6,2%
Mois 6	23,3%	7,2%

^a Défini comme ayant un grade de sévérité des rides canthales latérales de 2 (modéré) ou 3 (sévère) à l'inclusion et de 0 (aucun) ou 1 (léger) lors d'une visite donnée, évalué par l'échelle de sévérité LCL-ILA.

^b La population en intention de traiter (ITT) comprenait tous les sujets randomisés et ayant reçu le produit de l'étude, et qui ont été analysés selon le schéma de randomisation.

Lorsqu'il est utilisé en traitement combiné pour les rides glabellaires dans READY-3, la réponse (atteignant 0 ou 1 sur l'échelle LCL-ILA lors d'un sourire maximal) était statistiquement significativement supérieure ($p \leq 0,007$) dans le groupe Relfydess rides glabellaires/Relfydess rides canthales latérales par rapport au groupe placebo rides glabellaires /placebo rides canthales latérales à tous les moments post-traitement, sauf au 6^{ème} mois.

Satisfaction des sujets et fonction psychologique

La fonction psychologique des sujets a été observée à l'aide de l'échelle de fonction psychologique FACE QTM.

L'échelle FLTSQ (Questionnaire de satisfaction du traitement des rides du visage) a été utilisée pour observer la satisfaction des sujets quant à l'apparence des rides glabellaires et/ou des rides canthales latérales, ainsi que pour observer la satisfaction des sujets vis-à-vis du traitement.

Les réponses à l'échelle de fonction psychologique FACE-QTM et à l'échelle FLTSQ ont indiqué que les sujets traités par Relfydess ont montré une amélioration de la fonction psychologique et étaient plus satisfaits de leur traitement et de leur apparence que les sujets sous placebo à tous les moments post-traitement. Selon l'évaluation par FACE-QTM et FLTSQ, la fonction psychologique positive et la satisfaction des sujets ont été maintenues pendant 6 mois après le traitement.

Étude en ouvert (READY 4)

Dans l'étude en ouvert READY 4, de phase III, multicentrique, Relfydess a été administré jusqu'à 110 unités par traitement et jusqu'à 4 traitements répétés dans chaque indication (jusqu'à un total de 7 traitements pour les rides glabellaires et/ou les rides canthales latérales sur 52 semaines). Les taux de répondants, tels que déterminés par l'investigateur à la semaine 4, ont été maintenus sur des cycles répétés dans les rides glabellaires au froncement maximal des sourcils dans le sous-groupe de 175 sujets recevant 4 cycles de traitement (79,4 % dans le cycle 1 et 80,0 % dans le cycle 4). Les taux de répondants correspondants chez les 186 sujets recevant 4 cycles de traitement pour les rides canthales latérales lors d'un sourire maximal étaient de 64,5 % dans le cycle 1 et 60,2 % dans le cycle 4.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Relfydess dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'amélioration temporaire de l'apparence des rides glabellaires modérées à sévères lors d'un froncement maximal des sourcils et des rides canthales latérales lors d'un sourire forcé (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il n'est pas attendu que Relfydess soit présent dans le sang périphérique à des concentrations mesurables après injection intramusculaire à la dose recommandée. Par conséquent, aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études sur la toxicité aiguë, la toxicité chronique et la tolérance locale au site d'injection n'ont montré aucun effet local ou systémique inhabituel à des niveaux de dose cliniquement pertinents.

Les données de la littérature indiquent que les toxines botuliniques ont une demi-vie courte dans le sang et une diffusion tissulaire limitée, y compris à travers le placenta. À des doses inférieures à la toxicité parentale claire, la toxine botulinique n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité ou la fonction reproductive chez les lapins. L'administration intramusculaire quotidienne de toxine botulinique à des rates ou des lapines enceintes pendant la période d'organogenèse a entraîné une réduction du poids corporel fœtal et une ossification squelettique réduite, en particulier à des doses plus élevées associées à une toxicité maternelle significative.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate disodique dihydraté
Phosphate monosodique dihydraté
Chlorure de potassium
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Tryptophane
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

18 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Le flacon non ouvert peut être porté à température ambiante à 25°C et protégé de la lumière. La stabilité de Relfydess (flacon fermé) a été démontrée jusqu'à 24 heures à température ambiante.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Nature du conditionnement primaire/fermeture

Flacon en verre de type I, bouchon en bromobutyle et bague en aluminium avec capuchon amovible en polypropylène.

Nature de l'emballage extérieur

Chaque flacon contient 150 unités de toxine botulinique de type A dans 1,5 ml de solution.

Présentations

Boîte contenant 1 ou 10 flacons de Relfydess 100 unités/ml, solution injectable.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Immédiatement après avoir traité le patient, toute solution résiduelle de Relfydess présente dans le flacon ou dans la seringue doit être inactivée avec une solution diluée d'hypochlorite de sodium (0,1% NaOCL) ou une solution d'hydroxyde de sodium (1% NaOH).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

RECOMMANDATIONS EN CAS D'INCIDENT LORS DE LA MANIPULATION DE LA TOXINE BOTULINIQUE

- Toute projection du produit doit être essuyé avec un tissu absorbant sec. Le matériel doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
- Les surfaces contaminées seront nettoyées à l'aide d'hypochlorite de sodium ou d'hydroxyde de sodium, puis séchées.
- En cas de bris de flacon, procéder comme indiqué ci-dessus, ramasser soigneusement les particules de verre et essuyer le produit, en évitant les coupures cutanées.
- En cas de contact avec la peau, laver la zone touchée avec de l'eau et du savon.
- En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau ou avec une solution ophtalmique de lavage oculaire.
- En cas de contact du produit avec une blessure, une coupure ou une peau lésée, rincer abondamment avec de l'eau et prendre les mesures médicales appropriées.

Ces instructions d'utilisation, de manipulation et d'élimination doivent être strictement respectées.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique: BE663501
Luxembourg: 2025010009
- Boîte de 1 flacons: 0971967
- Boîte de 10 flacons: 0971971

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22/11/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 04/2026