

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van ongewenste bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relfydess 100 eenheden/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Botulinetoxine type A, 100 eenheden/ml, geproduceerd uit *Clostridium botulinum*, vrij van complexe eiwitten.

De potentie-eenheden zijn specifiek voor Relfydess en zijn niet uitwisselbaar met andere preparaten van botulinetoxine.

Elke flacon bevat 150 eenheden in 1,5 ml oplossing.

Hulpstof met bekend effect:

Een ml oplossing bevat 1,1 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Relfydess is geïndiceerd voor de tijdelijke verbetering van het uiterlijk van:

- Matige tot ernstige glabellalijnen bij maximale frons
 - Matige tot ernstige laterale canthuslijnen die bij een maximale glimlach zichtbaar zijn
- alleen of in combinatie, bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar, wanneer de ernst van deze lijnen een significante psychologische invloed heeft op de patiënt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het behandelingsinterval mag niet frequenter dan om de twaalf weken zijn.

De werkzaamheid en veiligheid van herhaalde toediening van dit product zijn niet langer dan 52 weken onderzocht.

Bij het gebruik van andere botulinetoxineproducten voor verschillende indicaties moet de cumulatieve dosis in overweging worden genomen.

Dosering

De potentie-eenheden zijn specifiek voor Relfydess en zijn niet uitwisselbaar met andere preparaten van botulinetoxine.

Relfydess is gebruiksklaar met een concentratie van 10 eenheden per 0,1 ml en reconstitutie is niet nodig.

Tabel 1: Doseerinstructies voor Relfydess

Behandeling(en)	Totaal aanbevolen dosis	Dosis per injectie
Glabellalijnen (GL)	50 eenheden (0,5 ml)	5 injecties van 10 eenheden (0,1 ml): 2 injecties aan iedere zijde van de <i>musculus corrugator supercilii</i> en 1 injectie in de <i>musculus procerus</i> nabij de nasofrontale hoek (zie Afbeelding 1)
Laterale canthuslijnen (LCL)	60 eenheden (0,6 ml)	6 injecties van 10 eenheden (0,1 ml): 3 injecties aan iedere zijde van de <i>musculus orbicularis oculi</i> (zie Afbeelding 2)
Gecombineerde behandeling van glabellalijnen en laterale canthuslijnen	110 eenheden (1,1 ml)	11 injecties van in totaal 10 eenheden (0,1 ml) voor gecombineerde GL en LCL

Algemene informatie

Als de behandeling faalt of het effect vermindert na herhaalde injecties, moeten alternatieve behandelingsmethoden worden gebruikt. Als de behandeling na de eerste sessie faalt, kunnen de volgende benaderingen worden overwogen:

- Analyse van de oorzaken van het falen, zoals injectie in foutieve spieren, ongeschikte injectietechniek, en de vorming van toxine-neutraliserende antilichamen.
- Herbeoordeling van de geschiktheid van behandeling met botulinetoxine type A.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Relfydess bij kinderen tot de leeftijd van 18 jaar zijn niet aangetoond.

Het gebruik van Relfydess wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Oudere patiënten

Er zijn beperkte fase 3 klinische gegevens beschikbaar voor Relfydess bij patiënten van 65 jaar en ouder.

Wijze van toediening

Relfydess mag alleen worden toegediend door artsen met de juiste kwalificaties en expertise in deze behandeling en die over de benodigde apparatuur beschikken, in overeenstemming met de nationale richtlijnen en wetgeving.

Intramusculair gebruik.

Dosering en behandelingsintervallen zijn afhankelijk van de beoordeling van de respons van de individuele patiënt, maar dosering mag de maximaal toegestane doses niet overschrijden en het behandelingsinterval moet minstens 12 weken zijn.

Elke flacon mag slechts voor één patiënt tijdens één behandelsessie worden gebruikt. Restanten van het product moeten na de behandeling worden weggegooid.

Gebruik aseptische technieken en standaardprocedures om kruisbesmetting te voorkomen. Zie rubriek 6.6 voor instructies voor het hanteren en verwijderen van de flacons.

De mediaantijd tot het begin van het effect is 2 tot 3 dagen, waarbij sommige patiënten al binnen 1 dag effect melden. Het effect van de behandeling is gedurende 6 maanden aangetoond, waarbij tot 75% van de patiënten niet terugkeerde naar de uitgangswaarde.

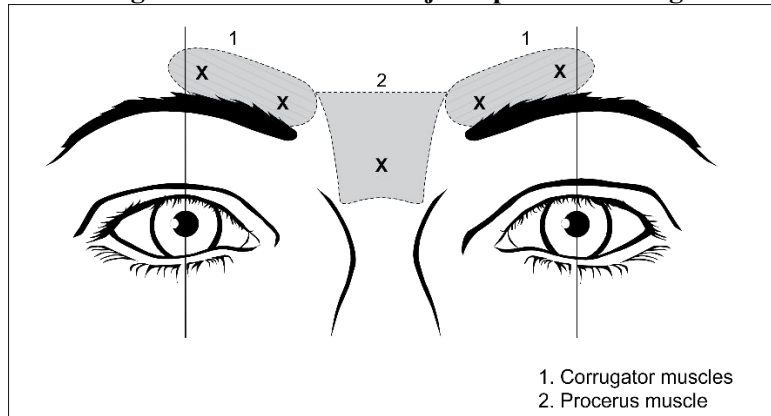
Glabbellalijnen

De aanbevolen dosis voor de behandeling van glabbellalijnen bij volwassenen is in totaal 50 eenheden/0,5 ml. Dit wordt toegediend via intramusculaire injecties, gelijk verdeeld (10 eenheden/0,1 ml per injectie) over 5 injectieplaatsen (zie **Afbeelding 1**): 2 injecties aan iedere zijde van de *musculus corrugator* en 1 injectie in de *musculus procerus* nabij de nasofrontale hoek. De anatomische oriëntatiepunten kunnen gemakkelijker worden geïdentificeerd door ze te palperen en te observeren wanneer de patiënt maximaal frons. Plaats de duim of wijsvinger stevig onder de rand van de oogkas vóór en tijdens de injectie om extravasatie onder de rand van de oogkas te voorkomen. De naald moet tijdens de injectie naar boven en mediaal gericht zijn.

Om het risico op ptosis van het ooglid te verminderen, moeten de volgende stappen in acht worden genomen:

- Vermijd injecties in de buurt van de *musculus levator palpebrae superioris*, voornamelijk bij patiënten met een goed ontwikkeld wenkbrauw-depressorcomplex.
- Plaats injecties in de *laterale corrugator* ten minste 1 centimeter boven de benige supraorbitale rand.
- Zorg ervoor dat de geïnjecteerde dosis (volume) nauwkeurig is.
- Vermijd injecties dichters dan 1 centimeter boven de centrale wenkbrauw

Afbeelding 1: Locaties van de injectieplaatsen voor glabbellalijnen

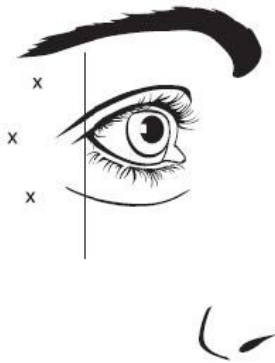


Laterale canthuslijnen

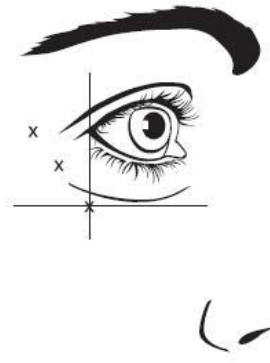
De aanbevolen dosis voor de behandeling van laterale canthuslijnen bij volwassenen is in totaal 60 eenheden/0,6 ml. Dit wordt toegediend via intramusculaire injecties, gelijk verdeeld (10 eenheden/0,1 ml per injectie) over 6 injectieplaatsen (zie **Afbeelding 2**: Optie 1 en Optie 2): 3 injecties (30 eenheden/0,3 ml) aan iedere zijde van de *musculus orbicularis oculi*. De injecties moeten schuin omhoog en van het oog af worden gegeven in de laterale *musculus orbicularis oculi*. Wanneer de lijnen in het laterale canthusgebied zich voornamelijk onder de laterale *canthus* bevinden, injecteer volgens Optie 1. Als de lijnen in het laterale canthusgebied zich voornamelijk onder de laterale *canthus* bevinden, injecteer dan volgens Optie 2.

Afbeelding 2: Locaties van de injectieplaatsen voor laterale canthuslijnen

Optie 1: Boven en onder laterale *canthus*



Optie 2: Onder laterale *canthus*



De anatomische oriëntatiepunten van de laterale canthuslijn kunnen gemakkelijker worden geïdentificeerd door ze te observeren en te palperen bij maximale glimlach. Er moet nauwlettend worden toegezien dat de *musculi zygomaticus major/minor* niet worden geïnjecteerd om laterale mondverzakking en een asymmetrische glimlach te voorkomen.

Gecombineerde behandeling van glabellalijnen en laterale canthuslijnen

Voor de gecombineerde behandeling van glabellalijnen en laterale canthuslijnen moeten de respectievelijke individuele doseringen en toedieningsrichtlijnen worden gevolgd voor een totale dosis van 110 eenheden/1,1 ml Relfydess.

De aanbevolen dosis voor de behandeling van glabellalijnen bij volwassenen is in totaal 50 eenheden/0,5 ml (10 eenheden/0,1 ml per injectie) op elk van de 5 intramusculaire injectieplaatsen. Voor de behandeling van laterale canthuslijnen is de aanbevolen dosis 60 eenheden/0,6 ml (10 eenheden/0,1 ml per injectie) op elk van de 6 intramusculaire injectieplaatsen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Aanwezigheid van een infectie op de voorgestelde injectieplaatsen.
Aanwezigheid van myasthenia gravis, het syndroom van Lambert-Eaton of amyotrofe laterale sclerose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Relfydess mag niet in een bloedvat worden geïnjecteerd.

Zoals bij alle intramusculaire injecties wordt het gebruik van Relfydess niet aanbevolen bij patiënten met een verlengde bloedingstijd.

Patiënten die behandeld worden met de aanbevolen dosis kunnen last krijgen van overmatige spierzwakte.

Elke flacon Relfydess mag slechts voor één patiënt tijdens één behandelsessie worden gebruikt.

Elk overschot aan ongebruikt product moet worden weggegooid zoals beschreven in rubriek 6.6. Specifieke voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen voor de inactivering en verwijdering van ongebruikte oplossing (zie rubriek 6.6).

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en/of onmiddellijke overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij het gebruik van botulinetoxineproducten, waarbij zeer zelden anafylactische reacties kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

Deze reacties kunnen anafylaxie, serumziekte, urticaria, oedeem van zacht weefsel en dyspnoe omvatten. Daarom moeten altijd de nodige hulpmiddelen en medicijnen (inclusief adrenaline) beschikbaar zijn voor de behandeling van anafylaxie. Als een dergelijke reactie optreedt, moet de toediening van Relfydess onmiddellijk worden gestopt en dient passende medische behandeling direct te worden gestart.

Verspreiding van het toxine-effect

Post-marketing veiligheidsgegevens van andere goedgekeurde botulinetoxineproducten suggereren dat effecten van botulinetoxine (zoals dubbelzien, wazig zien en hangende oogleden (ptosis)) geobserveerd kunnen worden buiten de plaats van de lokale injectie (zie rubriek 4.8). Er zijn gevallen van iatrogeen botulisme gemeld na injectie van botulinetoxineproducten. Bovendien zijn bijwerkingen die mogelijks verband houden met de verspreiding van het toxine-effect op een afstand van de injectieplaats zeer zelden gemeld met botulinetoxine. Deze bijwerkingen kunnen bestaan uit zwakte, gegeneraliseerde spierzwakte, slikproblemen, stemveranderingen, spraakstoornissen, urine-incontinentie en ademhalingsproblemen. Deze symptomen zijn consistent met het werkingsmechanisme van botulinetoxine en zijn uren tot weken na de injectie gemeld.

Slik- en ademhalingsproblemen kunnen levensbedreigend zijn en er zijn meldingen van sterfgevallen gerelateerd aan de verspreiding van toxine-effecten. Patiënten met reeds bestaande slik- of ademhalingsproblemen kunnen gevoeliger zijn voor deze complicaties. Meer specifiek zijn er zeer zeldzame gevallen van sterfte gemeld na behandeling met botulinetoxine bij patiënten met slikproblemen, longziekten of aanzienlijke zwakte. Daarom wordt Relfydess niet aanbevolen bij deze patiënten.

Patiënten of zorgverleners moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken als zij tekenen of symptomen ervaren die consistent zijn met de verspreiding van het effect van botulinetoxine of als er slik-, spraak- of ademhalingsproblemen optreden (zie rubriek 4.9).

Voorafbestaande neuromusculaire aandoeningen

Relfydess dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een risico op, of met klinische aanwijzingen voor, duidelijk defecte neuromusculaire transmissie. Deze patiënten kunnen een verhoogde gevoeligheid hebben voor middelen zoals botulinetoxine, en de behandeling kan leiden tot overmatige spierzwakte (inclusief systemische effecten zoals ernstige slikproblemen en ademhalingsproblemen). In sommige van deze gevallen hebben de slikproblemen enkele maanden aangehouden, waarbij een maagsonde moest worden geplaatst.

Voorafbestaande aandoeningen op de injectieplaats

Voorzichtigheid is geboden wanneer Relfydess wordt gebruikt bij aanwezigheid van ontsteking op de voorgestelde injectieplaats(en) of wanneer er overmatige zwakte of atrofie aanwezig is in de beoogde spier(en).

Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Relfydess bij patiënten met duidelijke asymmetrie in het gezicht, hangende oogleden (ptosis), overmatige huidverslapping (zoals dermatochalasis, zie rubriek 5.1), diepe huidlittekens, of een dikke talgachtige huid.

Oftalmologische bijwerkingen

Droge ogen, verminderde traanproductie, verminderde knipperfrequentie en hoornvlies-aandoeningen kunnen optreden bij het gebruik van botulinetoxinen. Als de symptomen van droge ogen (bijv. oogirritatie, lichtgevoeligheid of visuele veranderingen) aanhouden, overweeg dan om de patiënt door te verwijzen naar een oogarts. Daarnaast kan verhoogde traanvorming optreden bij het gebruik van botulinetoxinen.

Spieratrofie

Spieratrofie is te verwachten na herhaalde botulinebehandelingen als gevolg van de slappe verlamming van de behandelde spieren.

Vorming van Antilichamen

Injecties op meer frequente intervallen of injecties met hogere doses kunnen het risico op de vorming van neutraliserende antilichamen tegen botulinetoxine verhogen. Klinisch gezien kan de vorming van neutraliserende antilichamen de effectiviteit van de daaropvolgende behandeling verminderen.

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Kalium- en natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per flacon van 150 eenheden, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per flacon van 150 eenheden, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Polysorbaat 80-gehalte

Dit geneesmiddel bevat 1,6 mg polysorbaat 80 per flacon met 150 eenheden, wat gelijk staat aan 1,1 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige behandeling met Relfydess en aminoglycosiden of andere middelen die inwerken op de neuromusculaire transmissie (bijv. curare-achtige stoffen of andere botulinetoxineproducten op andere locaties) mag alleen met de benodigde voorzichtigheid plaatsvinden, omdat het effect van botulinetoxine hierdoor kan worden versterkt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van botulinetoxine type A bij zwangere vrouwen. Dierstudies tonen geen directe noch indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit, behalve bij hoge doses die maternale toxiciteit veroorzaken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

Relfydess mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is onbekend of Relfydess wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van Relfydess in de moedermelk bij dieren. Relfydess mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar die het effect van Relfydess op de vruchtbaarheid hebben onderzocht. In dierstudies is geen direct effect van botulinetoxine A op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Van andere botulinetoxineproducten is gemeld dat ze een geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en/of het vermogen om machines te bedienen. Er bestaat een mogelijk risico op plaatselijke spierzwakte of visuele stoornissen in verband met het gebruik van Relfydess, wat tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kan verminderen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meeste bijwerkingen die werden gemeld na één behandeling met Relfydess bij proefpersonen die ≥ 50 eenheden kregen in alle placebo-gecontroleerde onderzoeken van het ontwikkelingsprogramma, waren van lichte tot matige intensiteit. De meest gemelde bijwerkingen waren reacties op de injectieplaats en hoofdpijn, die respectievelijk bij ongeveer 7% en 5% van de proefpersonen voorkwamen.

Over het algemeen traden behandeling- en injectietechniek-gerelateerde reacties op binnen de eerste maand na injectie en waren ze van voorbijgaande aard.

Wanneer glabellalijnen en laterale canthuslijnen in combinatie werden behandeld, waren de aard en frequentie van de bijwerkingen vergelijkbaar met wat werd waargenomen wanneer patiënten voor de afzonderlijke indicaties werden behandeld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt ingedeeld:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Tabel 2: Matige tot ernstige glabellalijnen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten aan wie Relfydess werd toegediend voor de tijdelijke verbetering van het uiterlijk van matige tot ernstige glabellalijnen.

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Ongewenste bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Vaak	Ptoxis van het ooglid
	Soms	Slechtziendheid, droge ogen, asthenopie
(Onder)huidaandoeningen	Soms	Ptoxis van de wenkbrauw, urticaria
Spier- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierzwakte, spierspasme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reacties op de injectieplaats (bijv. blauwe plekken, zwelling, pruritus, pijn, ongemak, hematoom, overgevoeligheid en warmte)

Tabel 3: Matige tot ernstige laterale canthuslijnen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten aan wie Relfydess werd toegediend voor de tijdelijke verbetering van het uiterlijk van matige tot ernstige laterale canthuslijnen.

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Ongewenste bijwerkingen
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Soms	Droge ogen, asthenopie, zwelling van het ooglid
Spier- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reacties op de injectieplaats (bijv. erythema, pijn en blauwe plekken)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Overmatige doses kunnen leiden tot ver reikende en diepe neuromusculaire verlamming met een verscheidenheid aan symptomen. Ademhalingsondersteuning kan nodig zijn bij verlamming van de ademhalingsspieren door overmatige doses. In geval van overdosering of verspreiding van toxine, moet de patiënt gedurende enkele weken medisch gecontroleerd worden op tekenen en/of symptomen van overmatige spierzwakte of spierverlamming. Symptomatische behandeling kan noodzakelijk zijn.

Het is mogelijk dat de symptomen van overdosering zich niet onmiddellijk na een injectie manifesteren.

Opname in het ziekenhuis moet worden overwogen voor patiënten met symptomen van botulinetoxine-overdosering (bijv. een combinatie van spierzwakte, ptosis, diplopie, slik- en spraakstoornissen of verlamming van de ademhalingsspieren).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spierrelaxantia, perifeer werkend agens, ATC-code: M03AX01

Werkingsmechanisme

Het primaire farmacodynamische effect van botulinetoxine type A is het gevolg van chemische denervatie van de behandelde spier, resulterend in een meetbare afname van de samengestelde spieractiepotentiaal, wat een gelokaliseerde vermindering van de spieractiviteit veroorzaakt.

Bij intramusculaire injectie veroorzaakt het toxine verlamming van de betrokken spier, wat leidt tot een tijdelijke afname van de spieractiviteit. Het effect houdt aan totdat de neuromusculaire verbinding hersteld is en de spieractiviteit terugkeert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De hieronder beschreven gegevens weerspiegelen de resultaten van de fase III placebo-gecontroleerde onderzoeken READY-1, READY-2 en READY-3. In totaal werden 1.012 patiënten behandeld in drie pivotale onderzoeken, waarvan 806 patiënten werden behandeld met Relfydess en 206 patiënten met placebo. Daarnaast waren er nog eens 902 patiënten die met Relfydess werden behandeld in een open-label veiligheidsonderzoek op lange termijn (READY-4). In alle fase III-studies samen werden 1.708 proefpersonen behandeld met Relfydess.

Het begin van de werking werd binnen 1 dag gemeld (bij respectievelijk tot 39% van de patiënten voor glabellalijnen en 34% voor laterale canthuslijnen). De mediane tijd tot het begin van de werking was 2 tot 3 dagen. Het effect van de behandeling is gedurende 6 maanden aangetoond, waarbij tot 75% van de patiënten niet terugkeerde naar de uitgangswaarde.

Patiënten die ≥ 50 eenheden Relfydess kregen (1699 in totaal) werden getest op de vorming van antidrug-antilichamen (ADA) bij aanvang en na elke behandeling. Klinische gegevens suggereren het potentieel voor lage titer ADA bij sommige personen na de behandeling; in totaal testte 1,1% van de proefpersonen positief op ADA. Lage immunogeniciteit kan worden geconcludeerd voor Relfydess.

Glabellalijnen (READY-1 en READY-3)

In twee pivotale, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III-studies werden 451 patiënten behandeld met Relfydess voor glabellalijnen (GL) in de aanbevolen dosis van 50 eenheden. Onderzoek READY-1 beoordeelde de behandeling van GL met Relfydess, terwijl READY-3 de combinatiebehandeling van GL en laterale canthuslijnen (LCL) evalueerde.

De primaire werkzaamheid werd gemeten aan de hand van het percentage responders, gedefinieerd als het bereiken van een score van 0 of 1 in de ernst van de glabellalijnen op de GL-ILA 4-Point Photographic Scale bij maximale frons tijdens het bezoek in maand 1. De meerderheid van de proefpersonen in zowel de Relfydess- als de placebogroep had ernstige glabellalijnen bij aanvang, zoals vastgesteld door de onderzoeker (respectievelijk 74,5% en 75,8%). Patiënten met overmatige huidverslapping in het behandelgebied of periorbitale gebied werden uitgesloten van de onderzoeken. Het percentage responders was statistisch significant groter ($p < 0,001$) in de Relfydess-groep vergeleken met de placebogroep na 1 maand (zie Tabel 4).

Tabel 4: Investigator Assessment (beoordeling door de onderzoeker) van het succes van de behandeling van de glabellalijn^a (% en aantal proefpersonen) op maand 1^b in dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken, mITT-populatie^c

Onderzoek	Relfydess 50 eenheden GL	Relfydess 50 eenheden GL en 60 eenheden LCL	Placebo
READY-1, alleen GL	96,3% N = 199	-	4,5% N = 67
READY-3, behandeling van LCL & GL	94,3% N = 106	96,3% N = 108	1,8% N = 55

^a behaalde een score van 0 (geen) of 1 (mild) in GL-ernst op de GL-ILA-schaal

^b Dag 30 primaire werkzaamheidseindpunt; $p < 0,001$

^c De gemodificeerde intention-to-treat (mITT) populatie omvatte alle proefpersonen die gerandomiseerd waren en het onderzoeksproduct kregen en geanalyseerd werden volgens het randomisatieschema. Proefpersonen met een fotografische en categorische schaal Maand 1-beoordeling via een bezoek op afstand werden uitgesloten van de mITT-populatie.

Voor proefpersonen in READY-1 was de respons (het bereiken van 0 of 1 op de GL-ILA bij maximale frons) statistisch significant groter bij Relfydess in vergelijking met placebo vanaf dag 7 tot 6 maanden ($p < 0,001$), zoals weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5: READY-1 Investigator Live Assessment (ILA) van de ernst van de GL – Responderpercentages^a (%) na injectie, ITT-populatie^b

Tijdstip Na injectie	Relfydess (N=223)	Placebo (N=74)
	GL-ILA	GL-ILA
Dag 7	93,2%	4,3%
Dag 14	96,4%	6,3%
Maand 1	96,4%	4,7%
Maand 2	92,9%	8,9%
Maand 3	73,7%	7,9%

Maand 4	53,7%	6,3%
Maand 5	39,7%	6,3%
Maand 6	23,6%	1,5%

^a Gedefinieerd als het hebben van een GL-ernstgraad van 2 (matig) of 3 (ernstig) bij aanvang en een graad van 0 (geen) of 1 (mild) bij een bepaald bezoek, zoals beoordeeld door de GL-ILA-ernstschaal.

^b De intention-to-treat (ITT) populatie omvatte alle proefpersonen die gerandomiseerd waren en het onderzoeksproduct kregen en geanalyseerd werden volgens het randomisatieschema.

Bij gecombineerde behandeling met LCL in READY-3 was de respons (het bereiken van een score van 0 of 1 op de GL-ILA bij maximale frons) statistisch significant hoger (nominale $p < 0,001$) in de Relfydess-GL/Relfydess-LCL-groep in vergelijking met de placebo GL/placebo LCL-groep gedurende de 6 maanden na de behandeling.

Laterale canthuslijnen (READY-2 en READY-3)

In twee pivotale, multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III-studies werden 471 patiënten behandeld met Relfydess voor laterale canthuslijnen (LCL) in de aanbevolen dosis van 60 eenheden. Onderzoek READY-2 beoordeelde de behandeling van LCL met Relfydess, terwijl READY-3 de combinatiebehandeling van GL en LCL evalueerde.

De primaire werkzaamheid werd gemeten aan de hand van het percentage responders, gedefinieerd als het bereiken van een score van 0 of 1 in de ernst van de laterale canthuslijnen op de LCL-ILA 4-Point Photographic Scale bij een volledige glimlach tijdens het bezoek in maand 1. Patiënten met overmatige huidverslapping in het behandelgebied of periorbitale gebied werden uitgesloten van het onderzoek. Het percentage responders was statistisch significant groter ($p < 0,001$) in de Relfydess-groep vergeleken met de placebogroep na 1 maand (zie Tabel 6).

Tabel 6: Investigator Assessment (beoordeling door de onderzoeker) van het succes van de behandeling van de laterale canthallijn^a (% en aantal proefpersonen) op maand 1^b in dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken, mITT-populatie^c

Onderzoek □	Relfydess 60 eenheden LCL □	Relfydess 60 eenheden LCL & 50 eenheden GL □	Placebo □
READY-2, alleen LCL □	87,2% □ N = 204	- □	11,9% □ N = 69
READY-3, behandeling van LCL & GL □	78,1% □ N = 117 □	83,3% □ N = 108 □	19,3% □ N = 55 □

^a behaalde een score van 0 (geen) of 1 (mild) in LCL-ernst op de LCL-ILA-schaal

^b Dag 30 primaire werkzaamheidseindpunt; $p < 0,001$

^c De gemodificeerde intention-to-treat (mITT) populatie omvatte alle proefpersonen die gerandomiseerd waren en het onderzoeksproduct kregen en geanalyseerd werden volgens het randomisatieschema. Proefpersonen met een fotografische en categorische schaal Maand 1-beoordeling via een bezoek op afstand werden uitgesloten van de mITT-populatie.

Voor proefpersonen in READY 2 was de respons (het bereiken van 0 of 1 op de LCL-ILA bij een volledige glimlach) statistisch significant groter bij Relfydess in vergelijking met placebo vanaf dag 7 tot 6 maanden ($p \leq 0,002$), zoals weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7: READY-2 Investigator Live Assessment (ILA) van de ernst van de LCL – Responderpercentages^a (%) na injectie, ITT-populatie^b

Tijdstip Na injectie	Relfydess (N=230)	Placebo (N=73)
	LCL-ILA	LCL-ILA
Dag 7	82,5%	8,5%
Dag 14	89,7%	11,4%
Maand 1	87,5%	11,8%
Maand 2	76,3%	14,3%
Maand 3	59,8%	14,9%

Maand 4	45,7%	10,9%
Maand 5	32,1%	6,2%
Maand 6	23,3%	7,2%

^a Gedefinieerd als het hebben van een LCL-ernstgraad van 2 (matig) of 3 (ernstig) bij aanvang en een graad van 0 (geen) of 1 (mild) bij een bepaald bezoek, zoals beoordeeld door de LCL-ILA-ernstschaal

^b De intention-to-treat (ITT) populatie omvatte alle proefpersonen die gerandomiseerd waren en het onderzoeksproduct kregen en geanalyseerd werden volgens het randomisatieschema

Bij gecombineerde behandeling met GL in READY-3 was de respons (het bereiken van een score van 0 of 1 op de LCL-ILA bij een volledige glimlach) statistisch significant hoger (nominale $p \leq 0,007$) in de Relfydess-GL/Relfydess-LCL-groep in vergelijking met de placebo GL/placebo LCL-groep op alle tijdstippen na de behandeling, behalve maand 6.

Tevredenheid van de proefpersonen en psychologisch functioneren

Het psychologisch functioneren van de proefpersonen werd geobserveerd met behulp van de FACE-Q™ psychologische functieschaal.

De FLTSQ-schaal (Facial Line Treatment Satisfaction Questionnaire) werd gebruikt om de tevredenheid van de proefpersonen over het uiterlijk van GL en/of LCL te meten en ook om de tevredenheid over de behandeling van de proefpersonen te beoordelen.

De antwoorden op de FACE-Q™ psychologische functieschaal en de FLTSQ-schaal toonden aan dat de met Relfydess behandelde proefpersonen op alle tijdstippen na de behandeling een verbetering in psychologisch functioneren vertoonden en meer tevreden waren met hun behandeling en uiterlijk dan de placebo proefpersonen. Zoals beoordeeld door de FACE-Q™ en FLTSQ bleven de positieve psychologische functie en tevredenheid van de proefpersonen gehandhaafd tot 6 maanden na de behandeling.

Open-labelonderzoek (READY-4)

In het fase III, multicenter, open-labelonderzoek READY-4, werd Relfydess toegediend tot 110 eenheden per behandeling, met maximaal 4 herhalingsbehandelingen per indicatie (tot een totaal van 7 behandelingen voor GL en/of LCL gedurende 52 weken). De responderpercentages zoals vastgesteld door de onderzoeker op week 4 bleven consistent over herhaalde cycli voor glabellalijnen bij maximale frons in de subgroep van 175 proefpersonen die 4 behandelingscycli kregen (79,4% in behandelingscyclus 1 en 80,0% in behandelingscyclus 4). De overeenkomstige responderpercentages bij 186 proefpersonen die 4 behandelingscycli kregen voor laterale canthuslijnen bij een maximale glimlach waren (64,5% in behandelingscyclus 1 en 60,2% in behandelingscyclus 4).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Relfydess in alle subgroepen van de pediatrische populatie voor de behandeling van tijdelijke verbetering van het uiterlijk van matige tot ernstige glabellalijnen bij maximale frons en laterale canthuslijnen bij een volledige glimlach (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Van Relfydess wordt niet verwacht dat het na intramusculaire injectie met de aanbevolen dosis in meetbare hoeveelheden in het perifere bloed voorkomt. Daarom is geen farmacokinetisch onderzoek verricht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoeken naar acute toxiciteit, chronische toxiciteit en lokale tolerantie op de injectieplaats toonden geen ongebruikelijke nadelige lokale of systemische effecten bij klinisch relevante dosisniveaus.

Literatuurgegevens geven aan dat botulinetoxinen een korte halfwaardetijd in het bloed hebben en een beperkte weefseldiffusie, inclusief door de placenta. Bij doses onder de duidelijke ouderlijke toxiciteit had botulinetoxine geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of reproductieve functie bij konijnen. Dagelijkse intramusculaire toediening van botulinetoxine aan zwangere ratten of konijnen tijdens de orgaanvormende periode resulteerde in een verminderd foetaal lichaamsgewicht en verminderde skeletverbening, vooral bij hogere doses die geassocieerd waren met significante maternale toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Kaliumchloride
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Tryptofaan
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Een ongeopende flacon kan op kamertemperatuur gebracht worden bij 25°C en beschermd worden tegen licht. De stabiliteit van Relfydess (ongeoopende flacon) is aangetoond tot 24 uur bij kamertemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aard van de verpakking/omhulsel

Type I glazen flacon, broombutylstop en aluminium verzegeling met polypropyleen flip-off top.

Inhoud van de verpakking

Elke flacon bevat 150 eenheden botulinetoxine type A in 1,5 ml oplossing.

Verpakkingsgroottes:

Verpakking met 1 of 10 flacons Relfydess 100 eenheden/ml oplossing voor injectie.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Onmiddellijk na de behandeling van de patiënt, dienen eventuele resten Relfydess die aanwezig kunnen zijn in de flacon of de injectiespuit te worden geïnactiveerd met verdunde natriumhypochlorietoplossing (0,1% NaOCl) of natriumhydroxideoplossing (1% NaOH).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

AANBEVELINGEN VOOR HET GEVAL ZICH EEN INCIDENT VOORDOET TIJDENS HET WERKEN MET BOTULINETOXINE

- Gemorst product moet worden opgeveegd met droog, absorberend materiaal. Het materiaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
- De verontreinigde oppervlakken moeten worden gereinigd met een verdunde hypochloriet- of natriumhydroxideoplossing en vervolgens afgedroogd.
- Als een flacon gebroken is, ga dan te werk zoals hierboven vermeld door de stukjes gebroken glas voorzichtig te verzamelen en het product op te vegen, vermijd hierbij snijwonden.
- Als het product in contact komt met de huid, was het desbetreffende gebied dan met water en zeep.
- Als het product in contact komt met de ogen, spoel dan grondig met veel water of met een oogspoelmiddel.
- Als het product in contact komt met een wonde, snee of beschadigde huid, spoel dan grondig met veel water en zoek medische hulp.

Deze instructies voor gebruik, behandeling en verwijdering moeten strikt worden nageleefd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parijs
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE: BE663501

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/11/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2026