

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alluzience, 200 unidades Speywood/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum* – complejo hemaglutinina. Cantidad correspondiente a 200 unidades Speywood por ml.

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro. Las dosis recomendadas en unidades Speywood son diferentes de otras preparaciones de toxina botulínica.

Cada vial contiene 125 unidades Speywood en 0,625 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alluzience está indicado para la mejoría temporal en el aspecto de intesidad moderada a grave de las líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) visibles en máximo fruncimiento en pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un impacto psicológico importante en el paciente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las unidades de toxina botulínica son distintas dependiendo del medicamento. Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro. Las dosis recomendadas en las unidades Speywood son diferentes de otras preparaciones de toxina botulínica.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Alluzience en población pediátrica de hasta 18 años no se han establecido. El uso de Alluzience no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

Forma de administración

Alluzience sólo puede ser administrado por médicos con la cualificación y experiencia adecuadas en este tratamiento y que dispongan del equipo adecuado.

Un vial de Alluzience sólo debe utilizarse para tratar un único paciente y durante una única sesión de tratamiento.

Retirar cualquier resto de maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico tópico antes de su administración.

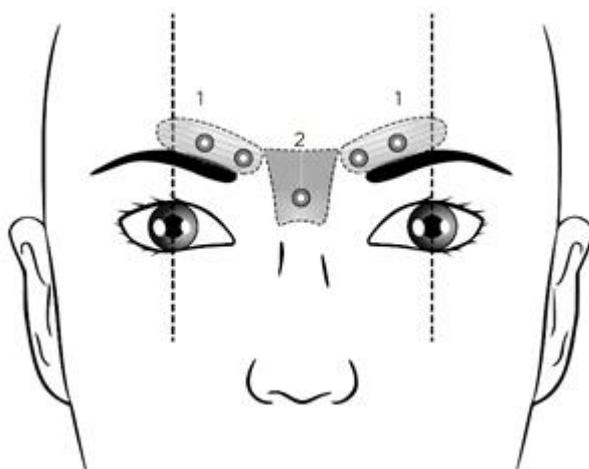
Se deben aplicar inyecciones intramusculares con una aguja estéril de calibre adecuado.

La dosificación y el intervalo entre los tratamientos depende de la respuesta individual de cada paciente tras su valoración.

El tiempo medio para el inicio de respuesta según lo informado subjetivamente por los pacientes, fue de 3 días (la mayoría de los pacientes informaron un efecto a los 2 ó 3 días y algunos pacientes informaron un efecto en las primeras 24 horas). Se ha demostrado un efecto de hasta 6 meses después de la inyección.

La frecuencia entre tratamientos no debe ser menor de 3 meses.

Los puntos recomendados de inyección para las líneas glabellares se describen a continuación:



1. Músculos corrugadores
2. Músculo prócero

Instrucciones de administración:

La dosis recomendada es de 0,25 ml de solución (50 unidades Speywood) dividida en 5 lugares de inyección, 0,05 ml de solución (10 unidades Speywood) administrada por vía intramuscular en cada uno de los 5 lugares: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo prócero, cerca del ángulo nasofrontal. Los puntos anatómicos de referencia pueden identificarse más fácilmente si se palpan y se observan con el fruncimiento al máximo. Antes de aplicar la inyección, coloque el dedo pulgar o el índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación por debajo del mismo. Durante la inyección, el bisel de la aguja se debe orientar superior y medialmente. Para reducir el riesgo de ptosis, evite las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior, especialmente en pacientes con complejos ceja-depresor (depresor superciliar) más grandes. Las inyecciones en el músculo corrugador se deben realizar en la parte central de dicho músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

Información general

En caso de que falle el tratamiento o disminuya el efecto después de inyecciones repetidas, se deberán utilizar métodos de tratamiento alternativos. En caso de que el tratamiento no sea eficaz después de la primera sesión, se deberán tomar las siguientes medidas:

- Analizar las causas del fallo, por ejemplo, inyección en músculos erróneos, técnica de inyección inapropiada y formación de anticuerpos frente a la toxina;
- Evaluar nuevamente si es adecuado el tratamiento con toxina botulínica tipo A.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Presencia de infección en los puntos en que se pretende inyectar.

Presencia de miastenia grave, Síndrome de Eaton Lambert o esclerosis lateral amiotrófica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe tener cuidado para asegurar que Alluzience no se inyecta en un vaso sanguíneo.

No se recomienda la administración de Alluzience en pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración. Se han notificado muy raramente reacciones adversas posiblemente relacionadas con la diseminación del efecto de la toxina a lugares distantes del lugar de administración. Las dificultades para tragar y respirar son graves y pueden provocar la muerte.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (que incluyen, entre otros, disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y / o en pacientes con astenia significativa, después del tratamiento con toxina botulínica A o B.

Se debe advertir a los pacientes que busquen atención médica inmediata si surgen dificultades para tragar, hablar o respirar.

Alluzience se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo, o signos clínicos, de trastornos importantes de la transmisión neuromuscular. Es posible que estos pacientes tengan una mayor sensibilidad a fármacos como la toxina botulínica, lo que puede provocar debilidad muscular pronunciada.

Antes de administrar Alluzience es muy importante estudiar la anatomía facial del paciente. Se debe tener en cuenta la existencia de asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices o cualquier alteración de la anatomía como resultado de alguna intervención quirúrgica facial previa.

Se ha notificado sequedad ocular con el uso de Alluzience en las regiones perioculares (ver sección 4.8). Es importante prestar atención a este efecto secundario ya que la sequedad ocular puede predisponer a trastornos corneales. Pueden ser necesarias gotas protectoras, pomada, cierre del ojo mediante parches u otros medios para prevenir trastornos corneales.

No se deben exceder ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas de Alluzience.

Los pacientes tratados con la dosis recomendada pueden experimentar una debilidad muscular exagerada.

Se debe tener cuidado al utilizar Alluzience en caso de inflamación de la zona en que se pretende inyectar o cuando el músculo a tratar esté excesivamente debilitado o atrofiado. Se han notificado casos de atrofia muscular tras el uso de toxina botulínica (ver sección 4.8).

Como ocurre con cualquier inyección intramuscular, no se recomienda la administración de Alluzience en pacientes con un tiempo de hemorragia prolongado.

Cada vial de Alluzience debe usarse para el tratamiento de un solo paciente durante una sola sesión.

El producto sobrante sin usar debe ser eliminado tal y como se detalla en la sección 6.6. Deben tomarse precauciones específicas para la inactivación y eliminación de cualquier solución no utilizada (ver sección 6.6).

Formación de anticuerpos

La administración de inyecciones a intervalos más frecuentes o a dosis más elevadas puede incrementar el riesgo de formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica. Clínicamente, la formación de anticuerpos neutralizantes puede reducir la eficacia de tratamientos posteriores.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Contenido en sodio:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial de 125 U, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alluzience se debe utilizar con precaución a la hora del tratamiento concomitante con aminoglucósidos u otros fármacos que afecten a la transmisión neuromuscular (p. ej. medicamentos de tipo tubocurarina), en estos casos es posible que se potencie el efecto de la toxina botulínica tipo A.

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de la toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver Sección 5.3). Como medida de precaución, Alluzience no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Alluzience se excreta en la leche humana. No se debe recomendar el uso de Alluzience durante la lactancia materna.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre la utilización de Alluzience en la fertilidad. No hay evidencia del efecto directo de Alluzience en la fertilidad en estudios con animales (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Alluzience tiene un efecto menor o moderado en la capacidad de conducir y usar máquinas. Existe un posible riesgo de debilidad muscular localizada o alteraciones visuales debidas al uso de este medicamento, que pueden afectar de manera transitoria la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas notificadas con Alluzience en los ensayos clínicos fueron de intensidad leve a moderada y reversibles. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea y reacciones en el lugar de la inyección. La incidencia de reacciones adversas tendió a disminuir con la repetición de los tratamientos.

Muy raramente se han comunicado reacciones adversas con toxina botulínica producidos por una distribución de los efectos de la toxina a zonas alejadas del lugar de inyección (debilidad muscular excesiva, disfagia, neumonía por aspiración con consecuencias fatales en algún caso) (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas se presentan a partir de ensayos clínicos pivotaes controlados con placebo con Alluzience y también de los estudios pivotaes controlados con placebo con la formulación en polvo del mismo principio activo, y se organizan de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 1).

Clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas a medicamentos observadas en los estudios clínicos

Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Cefalea <u>Frecuentes</u> Paresia facial* <u>Poco frecuentes</u> Mareos*
Trastornos oculares	<u>Frecuentes</u> Ptosis palpebral, edema palpebral, ptosis de la ceja, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, astenopía*, fasciculación (contracciones musculares alrededor de los ojos)* <u>Poco frecuentes</u> Espasmos del párpado, deficiencia visual*, visión borrosa*, diplopía* <u>Raras</u> Movimiento involuntario de los ojos*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Reacciones en el lugar de inyección (hematoma periorbital, hematoma, equimosis, dolor, parestesia, eritema, hinchazón, prurito, edema*, erupción*, irritación*, molestias*, escozor*), astenia*, fatiga*, enfermedad de tipo gripal*
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Poco frecuentes</u> Hipersensibilidad (alergia ocular, hipersensibilidad, erupción)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Poco frecuentes</u> Erupción*, prurito* <u>Raras</u> Urticaria*

* reacciones adversas adicionales al medicamento solo observadas con la formulación en polvo del mismo principio activo en los ensayos clínicos

Experiencia Postcomercialización

<u>Clasificación por órganos y</u>	<u>Reacciones adversas</u>
------------------------------------	----------------------------

<u>sistemas</u>	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuencia desconocida</u> Hipoestesia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<u>Frecuencia desconocida</u> Atrofia muscular

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

Se espera que una dosis excesiva de toxina botulínica provoque debilidad neuromuscular junto con otros síntomas. En caso de sobredosis, puede ser necesaria la instauración de respiración asistida debido a la parálisis de los músculos respiratorios. Asimismo, se deberá vigilar al paciente por si presenta debilidad muscular excesiva o parálisis muscular. Si fuera necesario se instaurará un tratamiento sintomático.

Es posible que los síntomas de sobredosis no aparezcan inmediatamente después de la inyección.

En pacientes que muestren síntomas de intoxicación por toxina botulínica, (por ejemplo: una combinación de debilidad muscular, ptosis, diplopia, dificultad en la deglución y al hablar, o paresias de los músculos respiratorios), debe considerarse la posibilidad de hospitalización.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes relajantes musculares de acción periférica.

Código ATC: M03AX01.

Mecanismo de acción

El efecto farmacodinámico principal de la toxina botulínica tipo A se debe a la denervación química del músculo en tratamiento. Este fenómeno, produce una reducción cuantificable del potencial de acción muscular compuesto, lo que provoca una disminución localizada, de la actividad muscular.

La toxina botulínica tipo A es un relajante muscular que debilita temporalmente la actividad muscular. Después de la inyección, la toxina botulínica tipo A actúa bloqueando el transporte del neurotransmisor acetilcolina a través de la unión neuromuscular, localizada entre el final del nervio y la fibra muscular. El mecanismo de acción implica cuatro fases principales, todas ellas deben funcionar correctamente para que la actividad se desarrolle. La acción tiene como resultado en una parada de la contracción muscular de los músculos diana. El efecto se mantiene durante periodos sostenidos hasta que la unión se recupera y la actividad muscular se reanuda.

Eficacia clínica y seguridad

Un total agrupado de 372 pacientes con líneas glabellares moderadas a graves fueron tratados en 2 ensayos pivotaes, 250 con la dosis recomendada de 50 unidades Speywood y 122 con placebo.

La mayoría de los pacientes informaron subjetivamente (autoevaluación del paciente) un efecto a los 2 ó 3 días, incluido el 23% de los pacientes en el primer día.

La proporción de respondedores según la evaluación del investigador fue estadística y significativamente mayor para los pacientes tratados con Alluzience 1 mes después de la inyección en comparación con el placebo (variable principal), así como en todos los demás puntos temporales desde el octavo día hasta los 6 meses (Tabla 2).

Tabla 2: Evaluación del paciente en máximo fruncimiento de entrecejo por parte del investigador - Tasa de respondedores (%) en diferentes tiempos

Visita tras la inyección	Alluzience (N=250)	Placebo (N=122)
8 días	80,0%	2,5 %
1 mes	87,6%	2,5%
2 meses	76,8%	1,7%
3 meses	57,6 %	1,7%
4 meses	36,3 %	1,8%
5 meses	17,5 %	0,9%
6 meses	10,0 %	0,9%

Nota: Un respondedor se define como el que tiene un grado de gravedad de moderado o grave al inicio y ningún grado de gravedad o un grado leve en una visita determinada.

La tasa de respondedores, el criterio principal de valoración de la eficacia en el día 29, fue estadística y significativamente diferente a la del placebo ($p < 0,0001$). Las tasas de respondedores en otros puntos temporales fueron nominalmente diferentes a las del placebo (valores de p que van desde $\leq 0,0001$ a $0,0008$).

La proporción de respondedores según la autoevaluación del paciente fue mayor en los pacientes tratados con Alluzience en comparación con el placebo en todos los puntos temporales desde el octavo día hasta los 6 meses (Tabla 3).

Tabla 3: Autoevaluación del paciente - Tasa de respondedores (%) en diferentes momentos

Visita tras la inyección	Alluzience (N=250)	Placebo (N=122)
8 días	66,0%	4,9%
1 mes	76,8%	5,7%
2 meses	72,4%	2,5%
3 meses	48,8%	3,4%
4 meses	32,7%	4,3%
5 meses	23,1%	4,3%
6 meses	15,1%	2,6%

Nota: Un respondedor se define como el que tiene un grado de gravedad de moderado o grave al inicio y ningún grado de gravedad o un grado leve en una visita determinada.

Las tasas de respondedores fueron nominalmente diferentes a las del placebo con $p \leq 0,0001$ en todos los puntos temporales

El nivel de satisfacción de los pacientes 1 mes después de la inyección mostró que el 85,2% de los pacientes que recibieron Alluzience estaban satisfechos o muy satisfechos en comparación con el 9% de los pacientes tratados con placebo.

Se observó una mejoría estética y psicológica utilizando escalas FACE-Q. Para la escala general de apariencia facial (que incorpora calificaciones de sujetos para el equilibrio facial, apariencia al final del día, frescura facial, apariencia descansada, apariencia al despertar y apariencia bajo luces brillantes) y la escala de bienestar psicológico (que incorpora calificaciones de sujetos sobre sentirse bien, autoaceptación, comodidad con uno mismo, sentirse a gusto, agrado a sí mismo, sentirse feliz, sentirse atractivo y sentirse seguro), un mes después de la inyección, los sujetos tratados con Alluzience mostraron una mejora en la puntuación para cada una de estas escalas en comparación con los sujetos que fueron tratados con placebo (nominal $p < 0,0001$).

Un total de 595 pacientes recibieron hasta 5 ciclos de tratamiento de Alluzience en un estudio de fase III abierto a largo plazo de 12 meses. La eficacia se mantuvo durante el período de 12 meses, mediante la evaluación del investigador, la evaluación del paciente, la satisfacción del paciente y los cuestionarios FACE-Q.

La proporción de respondedores con fruncimiento máximo, determinada por el investigador 1 mes después de la inyección, se mantuvo durante ciclos de inyección repetidos (entre 82,2% y 87,8%). Las proporciones correspondientes a 3 meses después de la inyección oscilaron entre el 45,3% y el 56,8% en los 5 ciclos de tratamiento.

Se analizaron a los pacientes (595 en total) que recibieron Alluzience durante un período de 12 meses para determinar la formación de anticuerpos. Ningún paciente dio positivo en la determinación de anticuerpos neutralizantes de toxinas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se prevé encontrar Alluzience en cantidades cuantificables en la sangre periférica tras la inyección intramuscular de las dosis recomendadas. Por lo tanto, no se han realizado estudios farmacocinéticos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios para la reproducción en ratas y conejos, a altas dosis se ha observado toxicidad materna grave asociada a pérdida en la implantación. A dosis entre 60 y 100 veces la recomendada en humanos (50 unidades Speywood) en ratas y conejos, respectivamente, no se observó toxicidad embriofetal. En ambas especies no se observaron efectos teratogénicos. A altas dosis se observó en ratas una reducción de la fertilidad en machos y hembras debida a una falta de emparejamiento provocada por la parálisis muscular.

En un estudio de toxicidad crónica realizado en ratas, no se observó toxicidad sistémica a dosis 75 veces mayores que las recomendadas para los humanos (50 unidades Speywood), divididas por igual entre los músculos de los glúteos derecho e izquierdo.

En los estudios de toxicidad aguda, crónica y tolerancia local en el lugar de inyección no se observaron reacciones adversas inusuales, locales o sistémicas, a dosis clínicamente relevantes.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

Es poco probable que Alluzience represente un riesgo para el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

L-histidina
Sacarosa
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Ácido clorhídrico para el ajuste del pH
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

12 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje original para protegerlos de la luz.

Después de sacar el vial de la nevera, se recomienda dejar que el vial alcance la temperatura ambiente.

Alluzience puede mantenerse a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un único período de 12 horas sin abrir y protegido de la luz. Alluzience debe desecharse si no se utiliza dentro de las 12 horas posteriores a su extracción de la refrigeración.

Una vez abierto el vial, el producto debe usarse inmediatamente.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Naturaleza del envase / cierre

Vial de vidrio tipo 1, tapón de caucho butílico y precinto de aluminio con tapa de polipropileno flip-off.

Contenido del vial

Cada vial contiene 125 unidades Speywood de toxina botulínica tipo A de *Clostridium botulinum* – complejo hemaglutinina en 0,625 ml de solución.

Solución transparente e incolora.

Tamaños del envase:

Envase que contiene 1 o 2 viales de Alluzience 200 unidades Speywood/ml solución inyectable.

Envase múltiple:

Un envase múltiple que contiene 6 envases individuales, cada uno con 2 viales de Alluzience 200 unidades Speywood/ml solución inyectable.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inmediatamente después del tratamiento del paciente, cualquier resto de Alluzience no utilizado (en el vial o en la jeringa) debe ser inactivado con una solución de hipoclorito sódico diluida (1% de cloro disponible). Cualquier cantidad derramada de Alluzience debe limpiarse con un paño absorbente empapado en una solución diluida de hipoclorito.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

RECOMENDACIONES EN CASO DE ACCIDENTE DURANTE LA MANIPULACIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA

- Se debe limpiar cualquier resto de producto con un material absorbente seco.
- Las superficies contaminadas se deben limpiar con un material absorbente empapado en una solución de hipoclorito sódico (lejía) y luego secar.
- Si se rompe un vial, se debe proceder como se indica anteriormente, recogiendo con cuidado los fragmentos de cristal y limpiando el producto, evitando cortarse con los cristales rotos.
- Si el producto entra en contacto con la piel, lávese la zona afectada con una solución de hipoclorito sódico (lejía) y aclárese con abundante agua.
- Si el producto entra en contacto con los ojos, límpiense cuidadosamente con abundante agua o con una solución de limpieza oftálmica.
- Si el producto entra en contacto con una herida, corte o piel levantada, límpiense cuidadosamente con abundante agua y tome las medidas médicas oportunas según la dosis inyectada.

Se deberán seguir estrictamente estas instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

86.170

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre de 2022