

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relfydess, 100 unidades/mL solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Toxina botulínica tipo A 100 unidades/mL de *Clostridium botulinum*, libre de complejo proteico. Las unidades de toxina botulínica son específicas para Relfydess y no son intercambiables de un producto a otro.

Cada vial contiene 150 unidades en 1,5 mL de solución.

Excipiente con efecto conocido:

Un mL de solución contiene 1,1 mL de polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Relfydess está indicado para la mejoría temporal en el aspecto de:

- Líneas glabellares de moderadas a graves en máximo fruncimiento
- Líneas del canto lateral de moderadas a graves en máxima sonrisa

solo o en combinación, 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

La frecuencia entre tratamientos no debe ser superior a doce semanas.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de la administración repetida de este producto por más de 52 semanas.

Es necesario tener en cuenta la dosis acumulativa si se están utilizando o se han utilizado otros productos de toxina botulínica para tratar otras indicaciones de dichos productos.

Posología

Las unidades de toxina botulínica son específicas para Relydess y no son intercambiables de un producto a otro.

Relydess está listo para usar con una concentración de 10 unidades por 0,1 mL y no requiere reconstitución.

Tabla 1: Instrucciones para la dosificación de Relydess

Indicación (es)	Dosis recomendada total	Dosis por inyección
Líneas Glabellares (LG)	50 unidades (0,5 mL)	5 inyecciones de 10 unidades (0,1 mL): 2 inyecciones a cada lado del músculo corrugador y 1 inyección en el músculo <i>procerus</i> , cerca del ángulo nasofrontal (Ver Figura 1)
Líneas del Canto Lateral (LCL)	60 unidades (0,6 mL)	6 inyecciones de 10 unidades (0,1 mL): 3 inyecciones en cada lado del músculo <i>orbicularis oculi</i> (Ver Figura 2)
Tratamiento combinado de Líneas Glabellares y Líneas del Canto Lateral	110 unidades (1,1 mL)	11 inyecciones de un total de 10 unidades (0,1 mL) por tratamiento combinado de LG y LCL

Información general

En caso de que falle el tratamiento o disminuya el efecto después de repetidas inyecciones, 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Relydess en niños hasta 18 años. El uso de Relydess no está recomendado en pacientes menores de 18 años.

Población de edad avanzada

Los datos clínicos de fase 3 de los que se dispone para el uso de Relydess en pacientes mayores de 65 años y mayores son limitados

Forma de administración

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

Vía intramuscular.

La dosificación y los intervalos de tratamiento dependen de la evaluación de la respuesta de cada paciente, pero la dosificación no debe superar las dosis máximas permitidas y el intervalo de tratamiento debe ser al menos de 12 semanas.

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

Cualquier producto residual después del tratamiento debe ser desechado.

Use una técnica aséptica y práctica estándar para prevenir infecciones cruzadas. Para las instrucciones de uso y eliminación de los viales, ver sección 6.6.

El tiempo medio para el inicio de respuesta es de 2 a 3 días y algunos pacientes informaron del efecto en 1 día. Se ha demostrado un efecto hasta 6 meses después de la inyección, con hasta un 75% de los pacientes que no vuelven a la situación de inicio.

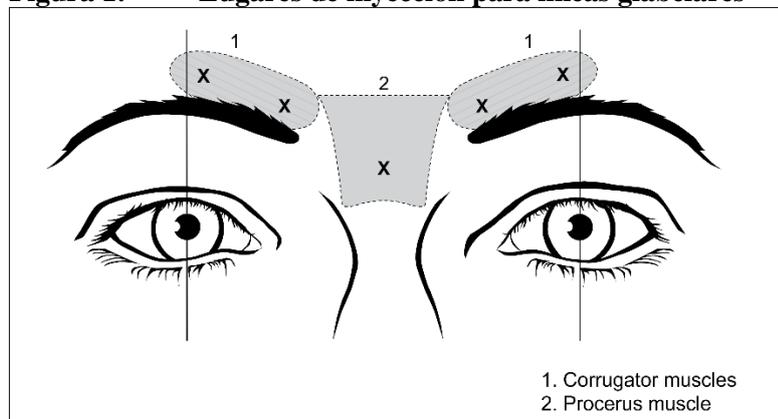
Líneas glabellares

La dosis recomendada para el tratamiento de las líneas glabellares en adultos es de 50 unidades/0,5mL administradas vía intramuscular divididas en partes iguales (10 unidades/0,1 mL por inyección) en cada uno de los 5 puntos de inyección (ver **Figura 1**): 2 inyecciones en cada músculo corrugador y 1 en el músculo *procerus* cerca del ángulo nasofrontal. Los puntos anatómicos de referencia se identifican fácilmente al observar y palpar con el entrecejo fruncido al máximo. Antes y durante 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, la aguja se debe orientar superior y medialmente.

Para reducir el riesgo de ptosis parpebral, deben seguirse los siguientes pasos:

- Evitar las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior, especialmente en pacientes con complejos ceja-depresor 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.
- Garantizar que la dosis inyectada (volumen) es la correcta.
- Evitar inyectar a menos de 1 centímetro por encima del centro de la ceja.

Figura 1: Lugares de inyección para líneas glabellares

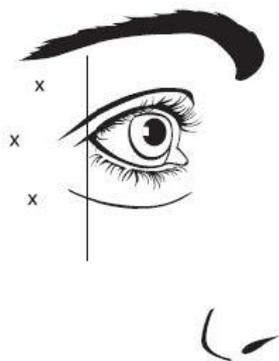


Líneas del canto lateral

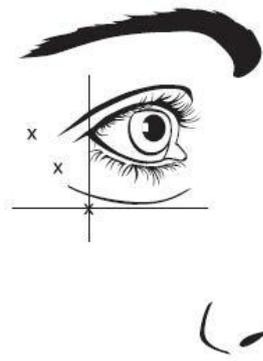
La dosis recomendada para el tratamiento de las líneas del canto lateral en adultos es de 60 unidades/0,6 mL administradas vía intramuscular divididas en partes iguales en 10 unidades/0,1 mL en cada uno de los 6 puntos de inyección (ver **Figura 2**: Opción 1 y Opción 2): 3 puntos de inyección (30 unidades/0,3 mL) a cada lado del músculo *orbicularis oculi*. Las inyecciones deben administrarse con la aguja biselada hacia arriba y orientada en dirección opuesta al ojo, en el músculo *orbicularis oculi*. Cuando las líneas del canto lateral aparezcan tanto por encima como por debajo del canto lateral, inyectar según Opción 1. En caso de que las líneas en el canto lateral aparezcan principalmente por debajo del canto lateral, inyectar según Opción 2.

Figura 2: Lugares de inyección para líneas del canto lateral

Opción 1: Encima y debajo del canto lateral



Opción 2: Debajo del canto lateral



Los puntos anatómicos de referencia se identifican fácilmente al observar y palpar con la sonrisa forzada al máximo. Se debe evitar la inyección en el músculo cigomático mayor/menor para evitar la caída lateral de la boca y sonrisa asimétrica.

Tratamiento de líneas glabellares/líneas del canto lateral combinado

Para un tratamiento combinado de líneas glabellares y líneas del canto lateral, se debe seguir la dosis respectiva individual para una dosis total de 110 unidades/1,1 mL de Relydless.

La dosis recomendada para el tratamiento de líneas glabellares es de 50 unidades/0,5 mL (10 unidades/0,1 mL por inyección) en 5 puntos de inyección y para las líneas del canto lateral es 60 unidades/0,6 mL (10 unidades/0,1 mL en cada uno de los 6 puntos de inyección).

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

General

Relydless no debe inyectarse en un vaso sanguíneo.

Como todas las inyecciones intramusculares, el uso de Relydless no está recomendado en pacientes con un tiempo de hemorragia prolongado.

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

Cada vial de Relydless 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).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas con toxina botulínica y muy raramente pueden producirse reacciones anafilácticas (ver sección 4.8). Estas reacciones incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejido blando y disnea. Por tanto, el equipo y los medicamentos (incluida la adrenalina) necesarios para tratar la anafilaxia deben estar disponibles de forma inmediata. Si se produce una reacción de este tipo, debe interrumpirse la administración de Relydless e instaurarse inmediatamente un tratamiento adecuado.

Diseminación de la toxina

Los datos de seguridad posteriores a la comercialización de otros productos de toxina botulínica indican que los efectos de la toxina botulínica (como diplopía, visión borrosa y ptosis) pueden observarse más allá del punto de inyección (ver sección 4.8). Adicionalmente, se han descrito muy raramente reacciones adversas posiblemente relacionadas con la diseminación del efecto de la toxina lejos del lugar de inyección con productos de toxina botulínica que incluyen astenia, debilidad muscular generalizada, disfagia, disfonía, disartria, incontinencia urinaria y dificultades respiratorias. Estos síntomas son propios del mecanismo de acción de las toxinas botulínicas y se han descrito horas o semanas después de la inyección.

Las dificultades para tragar y respirar pueden provocar la muerte. Ha habido casos de muerte relacionados con la diseminación de los efectos de la toxina. Los pacientes con dificultades para tragar o respirar previos pueden ser más propensos a estas complicaciones. Más concretamente, tras el tratamiento con toxina botulínica, se han notificado casos muy raros de muerte en pacientes que presentaban disfagia, neumopatía o astenia significativa. Por tanto, Relydess no se recomienda en estos pacientes.

Se debe indicar a los pacientes y cuidadores que acudan inmediatamente al médico si surgen trastornos al tragar, del habla o respiratorios.

Trastornos neuromusculares preexistentes

Relydess 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 los fármacos como la toxina botulínica y tras el tratamiento pueda aparecer debilidad muscular acusada (incluyendo efectos sistémicos de disfagia grave y dificultad respiratoria).

En algunos de estos casos, la disfagia duró varios meses y requirió el uso de una sonda de alimentación gástrica.

Trastornos preexistentes en el lugar de la inyección

Se deberá tener precaución al administrar Relydess cuando exista inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

También se deberá tener precaución cuando se administre Relydess a pacientes con asimetría facial marcada, ptosis, laxitud cutánea excesiva (tales como dermatocalasia ver sección 5.1), cicatrices profundas, o piel gruesa seborreica.

Reacciones adversas oculares

Ojo seco, disminución en la producción de lágrimas, reducción del parpadeo y trastornos de la córnea pueden producirse con el uso de toxina botulínica. Si los síntomas de ojo seco persisten (e.j., irritación ocular, fotofobia, o cambios visuales) valorar la posibilidad de remitir al paciente a un oftalmólogo. Puede producirse un aumento del lagrimeo con el uso de toxinas botulínicas.

Atrofia muscular

Cabe esperar atrofia muscular tras el tratamiento repetido con toxina botulínica como consecuencia de la parálisis flácida de los músculos tratados.

Formación de anticuerpos

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

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 potasio y sodio

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por vial de 150 unidades, esto es, esencialmente “libre de potasio”.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial de 150 unidades, esto es, esencialmente “libre de sodio”.

Contenido en Polisorbato 80

Este medicamento contiene 1,6 mg de polisorbato 80 por vial de 150 unidades que es equivalente a 1,1 mg/mL. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes del uso de toxina botulínica tipo A en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción, salvo en dosis elevadas que causan toxicidad para la madre (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.

No se recomienda utilizar Relfydess durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si Relfydess se excreta en la leche materna. La excreción de Relfydess en leche materna no ha sido estudiada en animales. No se recomienda el uso de Relfydess durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos suficientes relativos a los efectos Relfydess sobre la fertilidad. No existe evidencia de efectos directos del uso de toxina botulínica tipo A en la fertilidad animal (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha descrito que otras toxinas botulínicas tienen una influencia leve o moderada en la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas. Sin embargo, el uso de Relfydess se ha asociado con un posible riesgo de debilidad muscular o alteración visual, que podrían afectar a la capacidad para conducir y operar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas notificadas tras un tratamiento con Relfydess en sujetos que recibieron ≥ 50 unidades en todos los estudios controlados con placebo del programa de desarrollo clínico fueron de intensidad leve a moderada. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección y cefalea que aparece en aproximadamente el 7% y 5% de los pacientes respectivamente.

En general, las reacciones relacionadas con el tratamiento o la técnica de inyección se produjeron en el primer mes tras la inyección y fueron transitorias.

Cuando se trataron en combinación las líneas glabellares y las líneas cantales laterales, la naturaleza y la frecuencia de las reacciones adversas fueron comparables a las observadas en el tratamiento individual.

Tabla con resumen 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 2: Líneas glabellares de moderadas a graves

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes a los que se administró Relfydess para la mejora temporal del aspecto de las líneas glabellares de moderadas a graves.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Término preferente
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos oculares	Frecuente	Ptosis palpebral
	Poco frecuente	Alteraciones visuales, ojo seco, astenopía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Ptosis de las cejas, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Debilidad muscular, espasmo muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Reacción en el sitio de inyección (e.j. equimosis, hinchazón, prurito, dolor, malestar, hematoma, hipersensibilidad y calor)

Tabla 3: Líneas cantales laterales de moderadas a graves

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes a los que se administró Relfydess para la mejora temporal del aspecto de las líneas cantales laterales de moderadas a graves.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Término preferente
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuente	Ojo seco, astenopía, hinchazón del párpado
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Debilidad muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Reacción en el sitio de inyección (e.j. equimosis, dolor, y hematoma)

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

Una dosis excesiva puede provocar parálisis neuromuscular distante y profunda junto con otros síntomas. La asistencia respiratoria puede ser necesaria en caso de sobredosis, debido a la parálisis de los músculos respiratorios. En caso de producirse una sobredosis, el paciente deberá ser monitorizado durante varias semanas 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 tipo A, (por ejemplo: una combinación de debilidad muscular, ptosis, diplopía, 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 primario de la toxina botulínica tipo A es una denervación química del músculo tratado, que resulta en una reducción cuantificable del potencial de acción muscular compuesto, lo que provoca una disminución localizada de la actividad muscular.

Cuando se inyecta de forma intramuscular, la toxina induce la parálisis del músculo diana el cual reduce su actividad temporalmente. El efecto perdura por periodos sostenidos hasta que la unión neuromuscular se recupera y vuelve la actividad muscular.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos descritos reflejan los resultados de los ensayos controlados con placebo en Fase III READY-1, READY-2 y READY-3. Un total de 1.012 pacientes fueron tratados en los 3 ensayos pivotaes, incluyendo 806 pacientes tratados con Relfydess y 206 pacientes tratados con placebo. Adicionalmente, se trataron 902 pacientes con Relfydess en un ensayo abierto, a largo plazo de seguridad (READY-4). A lo largo de todos los ensayos fase III, fueron tratados 1708 sujetos con Relfydess.

El tiempo de inicio de acción fue reportado a día 1 (hasta un 39% y 34% en líneas glabulares y líneas cantales laterales, respectivamente), con una mediana de tiempo de inicio de acción de 2 a 3 días. Se ha demostrado una duración del tratamiento de 6 meses, hasta un 75% de pacientes no volvieron a su estado basal.

Los pacientes que recibieron ≥ 50 unidades de Relfydess (1.699 pacientes en total) fueron sometidos a ensayo de anticuerpos antifármaco (ADA) al inicio y después de cada tratamiento. Los datos clínicos sugieren un potencial de título de ADA bajo en algunos sujetos después del tratamiento; en total, el 1,1% de los sujetos dieron positivo en las pruebas de ADA. Puede concluirse que la inmunogenicidad de Relfydess es baja.

Líneas glabellares (READY-1 y READY-3)

Dos ensayos pivotaes fase III, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, 451 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 50 unidades en líneas glabellares. READY-1 evaluó el tratamiento de Relfydess únicamente en líneas glabellares (LG); READY-3 evaluó el tratamiento de la combinación de líneas glabellares y líneas cantales laterales (LCL).

La tasa de respuesta fue el objetivo de eficacia primario, definido como alcanzar una puntuación de 0 o 1 en la gravedad de líneas glabellares en la Escala Fotográfica de 4 Puntos GL-ILA en máximo fruncimiento en la visita del Mes 1. La mayoría de los sujetos en ambos grupos, Relfydess y placebo, presentaban líneas glabellares graves al inicio, determinado por el investigador (74,5% y 75,8%, respectivamente). Los pacientes con exceso de laxitud en el área a tratar o área periorbital fueron excluidos de los ensayos. La tasa de respuesta fue significativamente superior ($p < 0,001$) en el grupo Relfydess comparado con placebo en el mes 1 (Tabla 4).

Tabla 4: Evaluación del Investigador sobre el Éxito del Tratamiento en las Líneas Glabellares^a (en % y Número de Sujetos) en el Mes 1^b en los Ensayos Clínicos Doble Ciego, Controlados con Placebo, Población mITT^c

Ensayo	Relfydess 50 unidades LG	Relfydess 50 unidades LG y 60 unidades LCL	Placebo
READY-1, LG solo	96,3% N = 199	-	4,5% N = 67
READY-3 tratamiento LCL y LG	94,3% N = 106	96,3% N = 108	1,8% N = 55

^a alcanzar una puntuación de 0 (ninguna) o 1 (leve) en la gravedad de líneas glabellares según la escala GL-ILA

^b Primera valoración de eficacia a Día 30; $p < 0,001$

^c La población por intención de tratar modificada (mITT) incluye todos los sujetos que fueron randomizados y recibieron tratamiento de estudio y fueron evaluados según el esquema de randomización. Los sujetos con una evaluación en el mes 1 mediante una escala fotográfica y categórica en una visita remota fueron excluidos de la población mITT

Para los sujetos en el estudio READY-1, la respuesta (alcanzar una puntuación de 0 o 1 según la escala GL-ILA en fruncimiento máximo) fue significativamente superior en el grupo Relfydess comparado con placebo desde el Día 7 hasta los 6 meses ($p < 0,001$), como se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5: Evaluación en Vivo del Investigador (ILA) de la gravedad de las líneas Glabellares en el Estudio READY-1 Tasas de Respuesta^a (%) después del tratamiento, Población ITT^b

Visita Tras Tratamiento	Relfydess (N=223)	Placebo (N=74)
	GL-ILA	GL-ILA
Día 7	93,2%	4,3%
Día 14	96,4%	6,3%
Mes 1	96,4%	4,7%
Mes 2	92,9%	8,9%
Mes 3	73,7%	7,9%
Mes 4	53,7%	6,3%
Mes 5	39,7%	6,3%
Mes 6	23,6%	1,5%

^a Definido como tener una clasificación de gravedad de las líneas glabellares (LG) de 2 (moderada) o 3 (grave) al inicio y de 0 (ninguna) o 1 (leve) en una visita determinada, según la escala de gravedad GL-ILA

^b La población por intención de tratar (ITT) incluyó a todos los sujetos que fueron randomizados y recibieron tratamiento de ensayo y fueron analizados de acuerdo al esquema de randomización

Al evaluar el tratamiento combinado con LCL en READY-3, la respuesta (alcanzar una puntuación de 0 o 1 según la escala GL-ILA en fruncimiento máximo) fue significativamente mayor (nominal $p < 0,001$) en el grupo tratado Relfydess-LG/Relfydess-LCL comparado con el grupo placebo LG/placebo LCL a lo largo de los 6 meses postratamiento.

Líneas del canto lateral (READY-2 y READY-3)

En dos ensayos pivotaes fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, 451 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 60 unidades. READY-2 evaluó el tratamiento con Relfydess de líneas cantales laterales (LCL) únicamente; READY-3 evaluó el tratamiento combinado de LG y LCL.

La tasa de respuesta fue el objetivo de eficacia primario, definido como alcanzar una puntuación de 0 o 1 en la gravedad de líneas glabellares en la Escala Fotográfica de 4 Puntos LCL-ILA en máxima sonrisa en la visita del Mes 1. Los pacientes con exceso de laxitud en el área a tratar o área periorbital fueron excluidos de los ensayos. La tasa de respuesta fue significativamente superior ($p < 0,001$) en el grupo Relfydess comparado con placebo en el mes 1 (Tabla 6).

Tabla 6: Evaluación del Investigador sobre el Éxito del Tratamiento en las Líneas Cantales Laterales^a (en % y Número de Sujetos) en el Mes 1^b en los Ensayos Clínicos Doble Ciego, Controlados con Placebo, Población mITT^c

Ensayo	Relfydess 60 unidades LCL	Relfydess 60 unidades LCL & 50 unidades LG	Placebo
READY-2, LCL solo	87,2% N = 204	-	11,9% N = 69
READY-3, tratamiento LCL y LG	78,1% N = 117	83,3% N = 108	19,3% N = 55

^a alcanzar una puntuación de 0 (ninguna) o 1 (leve) en la gravedad de líneas cantales laterales en LCL-ILA

^b Primera valoración de eficacia a Día 30; $p < 0,001$

^c La población por intención de tratar modificada (mITT) incluye todos los sujetos que fueron randomizados y recibieron tratamiento de ensayo y fueron evaluados según el esquema de randomización. Los sujetos con una evaluación en el mes 1 mediante una escala fotográfica y categórica en una visita remota fueron excluidos de la población mITT

Para los sujetos en el READY-2, la respuesta (alcanzar puntuación 0 o 1 en LCL-ILA en sonrisa máxima) fue significativamente superior en Relfydess comparado con placebo, a lo largo de 6 meses ($p \leq 0,002$), como se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7: Evaluación en Vivo del Investigador (ILA) de la Gravedad de las Líneas del Cantales Laterales en el Estudio READY-2 Tasas de Respuesta^a (%) Después del tratamiento, Población ITT^b

Visita Tras Tratamiento	Relfydess (N=230)	Placebo (N=73)
	LCL-ILA	LCL-ILA
Día 7	82,5%	8,5%
Día 14	89,7%	11,4%
Mes 1	87,5%	11,8%
Mes 2	76,3%	14,3%
Mes 3	59,8%	14,9%
Mes 4	45,7%	10,9%
Mes 5	32,1%	6,2%
Mes 6	23,3%	7,2%

^a Definido como tener una clasificación de gravedad de las líneas cantales laterales LCL de 2 (moderada) o 3 (grave) al inicio y de 0 (ninguna) o 1 (leve) en una visita determinada, según la escala de gravedad LCL-ILA

^b La población por intención de tratar (ITT) incluyó a todos los sujetos que fueron randomizados y recibieron tratamiento de ensayo y fueron analizados de acuerdo al esquema de randomización

Al evaluar el tratamiento combinado con LG en READY-3, la respuesta (alcanzar una puntuación de 0 o 1 según la escala LCL-ILA en máxima sonrisa) fue significativamente mayor (nominal $p < 0,007$) en el grupo tratado Relydless-LG/Relydless-LCL comparado con el grupo placebo-LG/placebo-LCL en todas las visitas tras tratamiento.

Satisfacción y Bienestar Psicológico de los Sujetos

El estado psicológico de los sujetos se observó usando la escala de bienestar psicológico FACE-Q™.

El cuestionario Facial Lines Satisfaction Questionnaire (FLSQ) se utilizó para observar la satisfacción de los sujetos con la apariencia de sus líneas glabellares y/o líneas cantales laterales y también para conocer la satisfacción con el tratamiento.

Las respuestas a las escalas FACE-Q™ de estado psicológico y FLTSQ indicaron que los sujetos tratados con Relydless mostraron mejoras en el estado psicológico y estaban más satisfechos con el tratamiento y su apariencia que los sujetos tratados con placebo en todas las visitas tras tratamiento. Según lo evaluado por FACE-Q™ y FLTSQ, el impacto positivo en el bienestar psicológico y la satisfacción de los sujetos se mantuvo durante los 6 meses de seguimiento del tratamiento.

Ensayo Abierto (READY-4)

En el ensayo fase III, multicéntrico, abierto READY-4 se administraron hasta 110 unidades por tratamiento y hasta 4 tratamientos repetidos en cada indicación (un total de 7 tratamientos de Líneas Glabellares y/o Líneas Cantales Laterales, en 52 semanas). Las tasas de respuesta determinadas por el investigados en la semana 4 se mantuvieron durante los ciclos repetidos en líneas glabellares con el entrecejo fruncido al máximo en el subgrupo de 175 sujetos que recibieron 4 ciclos de tratamiento (79,4% en el ciclo 1 de tratamiento y 80,0% en el ciclo 4 de tratamiento). Las tasas de respuesta que corresponden a los 186 sujetos que recibieron 4 ciclos de tratamiento en líneas cantales laterales en sonrisa máxima fueron 64,5% en el ciclo 1 de tratamientos y 60,2% en el ciclo 4 de tratamiento.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha desestimado la obligación de presentar resultados de estudios con Relydless en todos los subgrupos de la población pediátrica para la mejoría temporal en el aspecto de líneas glabellares de moderadas a graves en máximo fruncimiento y líneas del canto lateral de moderadas a graves en máxima sonrisa (ver sección 4.2 para información en uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se prevé encontrar Relydless 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 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. Los datos publicados indican que las toxinas botulínicas presentan una semivida corta en sangre y una difusión tisular limitada, incluso a través de la placenta. En dosis por debajo de la toxicidad reproductiva clara, la toxina botulínica no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o la función reproductiva en conejos. La administración

intramuscular diaria de toxina botulínica a ratas o conejos durante el periodo de organogénesis produjo una reducción del peso corporal del feto y una disminución de la osificación del esqueleto, especialmente a dosis más altas asociadas con una toxicidad materna significativa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de disodio dihidrato
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Cloruro de potasio
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
L-triptófano
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

El vial sin abrir puede mantenerse a temperatura ambiente a 25 °C y protegido de la luz.

La estabilidad de Relydless (vial sin abrir) ha sido demostrada hasta 24 horas a temperatura ambiente.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Naturaleza del envase/cierre

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

Contenido del vial

Cada vial contiene 150 unidades de toxina botulínica tipo A en 1,5 mL de solución inyectable.

Tamaños de envase:

Envase de 1 o 10 viales de Relydless 100 unidades/mL solución inyectable.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inmediatamente después de su uso, cualquier residuo de Relydless en el vial o en la jeringa, debe ser inactivado con solución diluida de hipoclorito sódico (0,1 % NaClO) o solución de hidróxido de sodio (1 % NaOH).

Los viales usados, jeringas y materiales no deben vaciarse y debe desecharse en recipientes apropiados y eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

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

- Cualquier cantidad derramada de Relfydess debe limpiarse con un paño absorbente seco. Dicho material debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.
- Las superficies contaminadas se deben limpiar con solución diluida de hipoclorito sódico o solución de hidróxido de sodio 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 agua y jabón
- 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 busque atención médica.

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

89.758

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.