

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Alluzience, 200 μονάδες Spreywood/ml, ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Αλλαντική τοξίνη τύπου Α από το βακτήριο *Clostridium Botulinum* σε σύμπλοκο με αιμοσυγκολλητίνη, 200 μονάδες Spreywood/ml

Οι μονάδες αλλαντικής τοξίνης είναι ειδικές για το σκεύασμα και δεν είναι εναλλάξιμες από ένα προϊόν σε άλλο. Οι συνιστώμενες δόσεις σε μονάδες Spreywood διαφέρουν από άλλα σκευάσματα αλλαντικής τοξίνης.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 125 μονάδες Spreywood σε 0,625 ml διαλύματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Alluzience ενδείκνυται για την προσωρινή βελτίωση της εμφάνισης μέτριων έως έντονων μεσόφρυων γραμμών (κάθετες γραμμές μεταξύ των φρυδιών), οι οποίες παρατηρούνται κατά τη μέγιστη συνοφρύωση σε ενήλικες ασθενείς κάτω των 65 ετών, όταν η ένταση αυτών των γραμμών έχει σημαντικό ψυχολογικό αντίκτυπο στον ασθενή.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία:

Οι μονάδες της αλλαντικής τοξίνης διαφέρουν ανάλογα με τα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι μονάδες αλλαντικής τοξίνης είναι ειδικές για το σκεύασμα και δεν είναι εναλλάξιμες από ένα προϊόν σε άλλο. Οι συνιστώμενες δόσεις σε μονάδες Spreywood διαφέρουν από άλλα σκευάσματα αλλαντικής τοξίνης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Alluzience σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Η χρήση του Alluzience δεν συστήνεται σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

#### Τρόπος χορήγησης:

Το Alluzience πρέπει να χορηγείται μόνο από γιατρούς με κατάλληλη ειδίκευση και εμπειρία σε αυτή την αγωγή, οι οποίοι διαθέτουν τον απαιτούμενο εξοπλισμό.

Ένα φιαλίδιο του Alluzience πρέπει να χρησιμοποιείται για την αγωγή ενός και μόνο ασθενούς, κατά τη διάρκεια μίας και μόνο συνεδρίας. Αφαιρέστε οποιοδήποτε καλλυντικό και απολυμάνετε το δέρμα με ένα τοπικό αντισηπτικό πριν από τη χορήγηση.

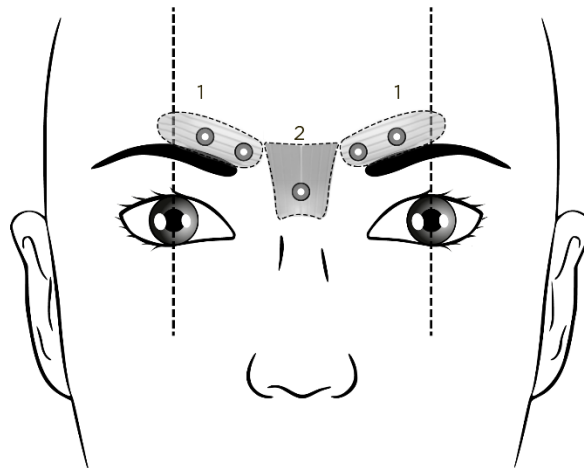
Οι ενδομυϊκές ενέσεις πρέπει να γίνονται με τη χρήση κατάλληλης διαμέτρου (gauge) αποστειρωμένης βελόνης.

Τα διαστήματα της δοσολογίας και της θεραπείας εξαρτώνται από την αξιολόγηση της ανταπόκρισης του κάθε ασθενούς.

Ο διάμεσος χρόνος έναρξης δράσης, όπως αναφέρθηκε υποκειμενικά από τους ασθενείς, ήταν 3 ημέρες (η πλειονότητα των ασθενών ανέφερε επίδραση εντός 2-3 ημερών, με κάποιους ασθενείς να αναφέρουν επίδραση εντός 24 ωρών). Η επίδραση έχει αποδειχθεί για έως και 6 μήνες μετά την ένεση.

Τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας δεν πρέπει να είναι μικρότερα από 3 μήνες.

Τα προτεινόμενα σημεία της ένεσης για τις μεσόφρυες γραμμές περιγράφονται παρακάτω :



1. Επισκύνιος μυς
2. Πυραμοειδής μυς

#### Οδηγίες χορήγησης:

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,25 ml του διαλύματος (50 μονάδες Spreywood), διαιρεμένη σε 5 σημεία ένεσης, 0,05ml διαλύματος (10 μονάδες Spreywood) χορηγούνται ενδομυϊκώς σε καθένα από τα 5 σημεία: 2 ενέσεις σε κάθε *επισκύνιο* μυ και μία στον *πυραμοειδή* μυ, κοντά στη μετωπορρινική γωνία. Τα ανατομικά σημεία μπορούν να ταυτοποιηθούν πιο εύκολα εάν ψηλαφηθούν και παρατηρηθούν κατά τη μέγιστη συνοφρύωση. Πριν από την ένεση, τοποθετήστε τον αντίχειρα ή τον δείκτη σταθερά κάτω από το χείλος του κόγχου, προκειμένου να ανασταλεί η εξαγγείωση κάτω από το χείλος του κόγχου. Κατά τη διάρκεια της ένεσης, η βελόνα θα πρέπει να έχει φορά προς τα άνω και κεντρικά. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος βλεφαρόπτωσης, αποφύγετε τις ενέσεις κοντά στον *ανεκκτήρα μυ του άνω βλεφάρου*, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεγαλύτερα συμπλέγματα οφρύων-καθελκτάρων μυών (έσω μοίρα του *κογχικού σφιγκτήρα των βλεφάρων - depressor supercilii*). Οι ενέσεις πρέπει να πραγματοποιούνται στο κεντρικό μέρος του *επισκύνιου* μυός, τουλάχιστον 1 εκ. πάνω από την οφθαλμική κόγχη.

#### Γενικές πληροφορίες

Σε περίπτωση αποτυχίας της αγωγής ή μειωμένης επίδρασης μετά από επαναλαμβανόμενες ενέσεις, θα πρέπει να εφαρμόζονται εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι. Σε περίπτωση αποτυχίας της αγωγής μετά την πρώτη συνεδρία, μπορεί να ληφθούν υπόψη οι ακόλουθες προσεγγίσεις:

- Ανάλυση των αιτιών της αποτυχίας, π.χ. έγχυση σε λάθος μύες, ακατάλληλη τεχνική ένεσης και σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της τοξίνης
- Επαναξιολόγηση της καταλληλότητας της αγωγής με αλλαντική τοξίνη Α.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Παρουσία μόλυνσης σε κάποιο από τα προτεινόμενα σημεία ένεσης.

Παρουσία μυασθένειας gravis, συνδρόμου Eaton-Lambert ή αμυατροφική ετερόπλευρη σκλήρυνσης.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε το Alluzience να μην ενεθεί σε κάποιο αιμοφόρο αγγείο.

Η ένεση του Alluzience δεν συστήνεται σε ασθενείς με ιστορικό δυσφαγίας και αναρρόφησης. Ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς σχετίζονται με τη διάχυση της τοξίνης σε σημεία απομακρυσμένα από το σημείο χορήγησης έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια με την αλλαντική τοξίνη. Οι δυσκολίες κατάποσης και αναπνοής είναι σοβαρές και μπορεί να επιφέρουν τον θάνατο.

Πολύ σπάνια περιστατικά θανάτου, ενίοτε σε ασθενείς με δυσφαγία, πνευμονοπάθεια (που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε δύσπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια, αναπνευστική ανακοπή) ή/και σε ασθενείς με σημαντική καχεξία, έχουν αναφερθεί μετά την αγωγή με αλλαντική τοξίνη τύπου Α ή Β.

Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να ζητούν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εμφάνισης δυσκολιών στην κατάποση, την ομιλία ή την αναπνευστική λειτουργία.

Το Alluzience πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, ή υπάρχουν κλινικές ενδείξεις, σημαντικής διαταραχής της νευρομυϊκής διαβίβασης. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένη ευαισθησία σε παράγοντες, όπως η αλλαντική τοξίνη, και να εμφανίσουν εκτεταμένη μυϊκή αδυναμία μετά την αγωγή.

Η μελέτη της ανατομίας του προσώπου του ασθενούς είναι απαραίτητη πριν από τη χορήγηση του Alluzience. Η ασυμμετρία του προσώπου, η πτώση, η εκτεταμένη χάλαση του δέρματος, οι ουλές και οποιεσδήποτε μεταβολές σε αυτή την ανατομία ως αποτέλεσμα προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Ξηροφθαλμία έχει αναφερθεί με τη χρήση του Alluzience σε περιοφθαλμικές περιοχές (βλ. παράγραφο 4.8). Η προσοχή σε αυτή την παρενέργεια είναι σημαντική καθώς η ξηροφθαλμία μπορεί να προδιαθέσει σε διαταραχές του κερατοειδούς. Μπορεί να απαιτηθούν προστατευτικές σταγόνες, αλοιφή, κλείσιμο του ματιού με επίθεμα ή άλλα μέσα για την πρόληψη διαταραχών του κερατοειδούς.

Η συνιστώμενη δόση και η συχνότητα χορήγησης του Alluzience δεν πρέπει να υπερβαίνονται.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση μπορεί να εμφανίσουν εκτεταμένη μυϊκή αδυναμία.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Alluzience χρησιμοποιείται σε περίπτωση ύπαρξης φλεγμονής στην (στις) προτεινόμενη(ες) θέση(εις) της ένεσης ή όταν ο(οι) στοχευόμενος(οι) μυς(εις) επιδεικνύουν εκτεταμένη αδυναμία ή ατροφία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυϊκής ατροφίας μετά από τη χρήση αλλαντικής τοξίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

Όπως με όλες τις ενδομυϊκές ενέσεις, η χρήση του Alluzience δεν συστήνεται σε ασθενείς με παρατεταμένο χρόνο ροής αίματος.

Κάθε φιαλίδιο του Alluzience πρέπει να χρησιμοποιείται για την αγωγή ενός ασθενούς, κατά τη διάρκεια μίας μόνο συνεδρίας.

Οποιαδήποτε ποσότητα αχρησιμοποίητου προϊόντος θα πρέπει να απορρίπτεται όπως περιγράφεται αναλυτικά στην παράγραφο 6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται για την αδρανοποίηση και απόρριψη οποιαδήποτε ποσότητας αχρησιμοποίητου διαλύματος (βλ. παράγραφο 6.6).

#### Παραγωγή αντισωμάτων

Οι ενέσεις σε συχνότερα μεσοδιαστήματα ή σε υψηλότερες δόσεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σχηματισμού εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά της αλλαντικής τοξίνης. Κλινικά, ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της επακόλουθης αγωγής.

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο:

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο 125U, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ταυτόχρονη αγωγή με Alluzience και αμινογλυκοσίδες ή άλλους παράγοντες που επιδρούν στη μετάδοση νευρομυϊκών σημάτων (π.χ. παράγοντες τύπου κουραρίου) πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς ενδέχεται να ενισχυθεί η επίδραση της αλλαντικής τοξίνης.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση αλλαντικής τοξίνης τύπου Α σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ως μέτρο προφύλαξης, το Alluzience δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Alluzience απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το Alluzience δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την περίοδο του θηλασμού.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Alluzience στη γονιμότητα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις άμεσης επίδρασης του Alluzience στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Alluzience έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Υπάρχει δυνητικός κίνδυνος εκδήλωσης εντοπισμένης μυϊκής αδυναμίας ή διαταραχών της όρασης που συνδέονται με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Alluzience σε κλινικές μελέτες ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και αναστρέψιμες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών έτεινε να μειώνεται με τις επαναλαμβανόμενες αγωγές.

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες προκύπτουν από τη διάχυση της επίδρασης της τοξίνης σε σημεία απομακρυσμένα από το σημείο χορήγησης έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια με την αλλαντική τοξίνη (υπερβολική μυϊκή αδυναμία, δυσφαγία, πνευμονία από εισρόφιση με μοιραία κατάληξη σε ορισμένες περιπτώσεις) (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται προέρχονται από βασικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με το Alluzience και από βασικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με την ίδια δραστική ουσία υπό μορφή κόνεος και παρατίθενται σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά πρωτεύουσα κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) για κάθε προτιμώμενο όρο κατά MedDRA (Πίνακας 1).

#### Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή Πίνακα

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ταξινομείται ως ακολούθως:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), όχι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Κεφαλαλγία <u>Συχνές</u> Πάρεση προσώπου* <u>Όχι συχνές</u> Ζάλη*
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Συχνές</u> Βλεφαρόπτωση, οίδημα βλεφάρου, πτώση φρυδιών, ξηροφθαλμία, αυξημένη δακρύρροια, ασθενωπία*, μυϊκές δεσμιδώσεις (σύσπαση των μυών γύρω από τους οφθαλμούς)* <u>Όχι συχνές</u> Δεσμιδώσεις βλεφάρου, οπτική δυσλειτουργία*, όραση θαμπή*, διπλωπία* <u>Σπάνιες</u> Διαταραχή κινητικότητας του οφθαλμού*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Πολύ συχνές</u> Αντιδράσεις της θέσης ένεσης (περικογχικό αιμάτωμα, αιμάτωμα, μώλωπας, άλγος, παραισθησία ερύθημα, διόγκωση, κνησμός, οίδημα*, εξάνθημα*, ερεθισμός*, δυσφορία*, τσίμπημα*), εξασθένιση*, κόπωση*, γριπώδης συνδρομή*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Όχι συχνές</u> Υπερευαισθησία (αλλεργία του οφθαλμού, υπερευαισθησία, εξάνθημα)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Όχι συχνές</u> Εξάνθημα*, κνησμός* <u>Σπάνιες</u> Κνίδωση*

\*επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν μόνο σε κλινικές μελέτες με την ίδια δραστική ουσία υπό μορφή κόνεος

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

<b>Κατηγορία/ Οργάνικό Σύστημα</b>	<b>Ανεπιθύμητη Αντίδραση</b>	<b>Συχνότητα</b>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπαισθησία	Μη γνωστή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκή ατροφία	Μη γνωστή

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπερβολικές δόσεις αλλαντικής τοξίνης μπορεί να προκαλέσουν νευρομυϊκή αδυναμία με ποικιλία συμπτωμάτων. Μπορεί να είναι απαραίτητη η υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας όταν οι υπερβολικές δόσεις προκαλούν παράλυση των αναπνευστικών μυών. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται ιατρικά για συμπτώματα εκτεταμένης μυϊκής αδυναμίας ή μυϊκής παράλυσης. Ενδέχεται να απαιτηθεί συμπτωματική θεραπεία.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας μπορεί να μην εκδηλωθούν αμέσως μετά τη χορήγηση της ένεσης.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής σε νοσοκομείο για τους ασθενείς που εκδηλώνουν συμπτώματα υπερδοσολογίας αλλαντικής τοξίνης (π.χ. συνδυασμός μυϊκής αδυναμίας, πτώσης, διπλωπίας, διαταραχών κατάποσης και ομιλίας ή πάρεσης των αναπνευστικών μυών).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Λοιπά μυοχαλαρωτικά , περιφερικά δρώντες παράγοντες , κωδικός ATC: M03AX01

#### Μηχανισμός δράσης

Η κύρια φαρμακοδυναμική επίδραση της αλλαντικής τοξίνης τύπου Α είναι η χημική απονεύρωση του υπό θεραπεία μυός, η οποία οδηγεί σε μετρήσιμη μείωση του συνολικού μυϊκού δυναμικού δράσης. Αυτό προκαλεί τοπική μείωση της μυϊκής δραστηριότητας.

Η αλλαντική τοξίνη τύπου Α είναι ένα μυοχαλαρωτικό που εξασθενεί προσωρινά τη μυϊκή δραστηριότητα. Μετά την ένεση, η αλλαντική τοξίνη τύπου Α δρα αναστέλλοντας τη μεταφορά του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη κατά μήκος της νευρομυϊκής σύναψης, η οποία βρίσκεται μεταξύ της νευρικής απόληξης και της μυϊκής ίνας. Ο τρόπος δράσης περιλαμβάνει τέσσερα κύρια στάδια, τα οποία πρέπει να λειτουργούν σωστά ώστε να επέλθει δραστηριότητα. Η επίδραση οδηγεί στη διακοπή της συστολής των στοχευμένων μυών. Το αποτέλεσμα διαρκεί για παρατεταμένες περιόδους μέχρις ότου η σύναψη ανακάμψει και επιστρέψει η μυϊκή δραστηριότητα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ομαδοποιημένο σύνολο 372 ασθενών με μέτριες έως έντονες μεσόφρυες γραμμές υποβλήθηκαν σε αγωγή σε 2 βασικές μελέτες. Από αυτούς, 250 έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 50 μονάδων Spreywood και 122 έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η πλειονότητα των ασθενών ανέφερε υποκειμενικά επίδραση εντός 2-3 ημερών, συμπεριλαμβανομένου του 23% των ασθενών που ανέφεραν επίδραση εντός 1 ημέρας. Το ποσοστό των αποκρινόμενων ασθενών κατά την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με το Alluzience 1 μήνα μετά την ένεση έναντι των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (το πρωτεύον καταληκτικό σημείο) καθώς και σε όλα τα άλλα χρονικά σημεία, δηλ. από 8 ημέρες έως 6 μήνες (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Επιτόπια αξιολόγηση από τον ερευνητή κατά τη μέγιστη συνοφρύωση - Ποσοστό αποκρινόμενων ασθενών (%) σε διαφορετικά χρονικά σημεία

Επίσκεψη μετά την ένεση	Alluzience (N=250)	Εικονικό φάρμακο (N=122)
8 ημέρες	80,0%	2,5 %
1 μήνας	87,6%	2,5%
2 μήνες	76,8%	1,7%
3 μήνες	57,6 %	1,7%
4 μήνες	36,3 %	1,8%
5 μήνες	17,5 %	0,9%
6 μήνες	10,0 %	0,9%

Σημείωση: Ως αποκρινόμενος ορίζεται ο ασθενής με μέτριες ή έντονες γραμμές κατά την αρχική αξιολόγηση και μηδενικές ή ήπιες γραμμές σε μια δεδομένη επίσκεψη.

Το ποσοστό απόκρισης, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας την Ημέρα 29, ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό από το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,0001$ ). Τα ποσοστά των αποκρινόμενων ασθενών σε άλλα χρονικά σημεία ήταν ονομαστικά διαφορετικά από το εικονικό φάρμακο (οι τιμές  $p$  κυμαίνονταν από  $\leq 0,0001$  έως  $0,0008$ ).

Το ποσοστό των αποκρινόμενων ασθενών σύμφωνα με την αυτοαξιολόγηση των ασθενών ήταν υψηλότερο για τους ασθενείς που έλαβαν Alluzience έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε όλα τα χρονικά σημεία, από 8 ημέρες έως 6 μήνες (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Αυτοαξιολόγηση ασθενούς - Ποσοστό (%) αποκρινόμενων ασθενών σε διαφορετικά χρονικά σημεία

Επίσκεψη μετά την ένεση	Alluzience (N=250)	Εικονικό φάρμακο (N=122)
8 ημέρες	66,0%	4,9%
1 μήνας	76,8%	5,7%
2 μήνες	72,4%	2,5%
3 μήνες	48,8%	3,4%
4 μήνες	32,7%	4,3%
5 μήνες	23,1%	4,3%
6 μήνες	15,1%	2,6%

Σημείωση: Ως αποκρινόμενος ορίζεται ο ασθενής με μέτριες ή έντονες γραμμές κατά την αρχική αξιολόγηση και μηδενικές ή ήπιες γραμμές σε μια δεδομένη επίσκεψη

Τα ποσοστά των αποκρινόμενων ασθενών ήταν ονομαστικά διαφορετικά από το εικονικό φάρμακο, με την τιμή  $p$  να είναι  $\leq 0,0001$  σε όλα τα χρονικά σημεία

Το επίπεδο ικανοποίησης των ασθενών στον 1 μήνα μετά τη χορήγηση της ένεσης κατέδειξε ότι 85,2% των ασθενών που έλαβαν το Alluzience ήταν είτε ικανοποιημένοι είτε πολύ ικανοποιημένοι έναντι του 9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.



Η αισθητική και ψυχολογική βελτίωση μετρήθηκε με τη χρήση της κλίμακας βαθμολογίας Face-Q. Για τη συνολική βαθμολογία της όψης του προσώπου (η οποία περιλαμβάνει τις βαθμολογίες των συμμετεχόντων για την ισορροπία του προσώπου, την όψη στο τέλος της ημέρας, τη φρεσκάδα του προσώπου, την ξεκούραστη όψη, την όψη κατά το ξύπνημα και την όψη κάτω από έντονα φώτα) και τη βαθμολογία της ψυχικής ευεξίας (η οποία περιλαμβάνει τις βαθμολογίες των συμμετεχόντων για το εάν νιώθουν καλά, την αυτοαποδοχή, την άνεση που νιώθουν με τον εαυτό τους, το εάν αισθάνονται όμορφα, την αυταρέσκεια, την αίσθηση ευτυχίας, την αίσθηση ότι είναι ελκυστικοί και την αίσθηση αυτοπεποίθησης), ένα μήνα μετά την ένεση, τα άτομα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Alluzience παρουσίασαν βελτίωση στη βαθμολογία για καθεμία από αυτές τις κλίμακες έναντι των συμμετεχόντων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (ονομαστική  $p < 0,0001$ ).

Σύνολο 595 ασθενών έλαβαν έως και 5 κύκλους αγωγής με το Alluzience σε μακροχρόνια, ανοικτής επισήμανσης μελέτη φάσης III διάρκειας 12 μηνών. Η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 12 μηνών, σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή, την αξιολόγηση των ασθενών, την ικανοποίηση των ασθενών και τις βαθμολογίες από τα ερωτηματολόγια FACE-Q.

Το ποσοστό των αποκρινόμενων ασθενών στη μέγιστη συνοφρύωση, που προσδιορίστηκε από τον ερευνητή 1 μήνα μετά την ένεση, διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των επαναληπτικών κύκλων ενέσεων (μεταξύ 82,2% και 87,8%). Τα αντίστοιχα ποσοστά στους 3 μήνες μετά την ένεση κυμαίνονταν μεταξύ 45,3% και 56,8% κατά τη διάρκεια των 5 κύκλων αγωγής.

Οι ασθενείς (595 στο σύνολό τους) που λάμβαναν Alluzience για μια περίοδο 12 μηνών υποβλήθηκαν σε εξετάσεις για την ανίχνευση σχηματισμού αντισωμάτων. Κανένας ασθενής δεν ήταν θετικός για εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τοξίνης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Alluzience δεν αναμένεται να είναι παρόν στο περιφερικό αίμα σε μετρήσιμα επίπεδα μετά από ενδομυϊκή ένεση στη συνιστώμενη δόση. Ως εκ τούτου, δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια, παρατηρήθηκε σοβαρή τοξικότητα στη μητέρα σχετιζόμενη με απώλεια μετά την εμφύτευση, κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων. Σε δόσεις που αντιστοιχούσαν σε 60πλάσιες έως 100πλάσιες της ανθρώπινης συνιστώμενης δόσης (50 μονάδες Spreywood) σε κουνέλια και αρουραίους, αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε εμβρυϊκή τοξικότητα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αυτά τα είδη. Σε αρουραίους, η γονιμότητα των αρρένων και των θηλέων μειώθηκε λόγω μειωμένου ζευγαρώματος που οφειλόταν στη μυϊκή παράλυση σε υψηλές δόσεις.

Σε μελέτη χρόνιας τοξικότητας που διεξήχθη σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε κάποια ένδειξη συστηματικής τοξικότητας σε δόσεις που αντιστοιχούσαν σε 75πλάσιες της ανθρώπινης συνιστώμενης δόσης (50 μονάδες Spreywood), ισόποσα διαιρεμένες ανάμεσα στους δεξιούς και τους αριστερούς γλουτιαίους μύες.

Μελέτες οξείας τοξικότητας, χρόνιας τοξικότητας και τοπικής ανοχής στο σημείο της ένεσης δεν κατέδειξαν ασυνήθεις ανεπιθύμητες εντοπισμένες ή συστηματικές αντιδράσεις σε κλινικά συναφή επίπεδα δόσολογίας.

### Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ΑΠΚ)

Το Alluzience είναι απίθανο να αποτελεί κίνδυνο για το περιβάλλον.

## 6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

## 6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-Ιστιδίνη  
 Σακχαρόζη  
 Χλωριούχο νάτριο  
 Πολυσορβικό 80  
 Υδροχλωρικό οξύ για ρύθμιση του pH  
 Ύδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

12 μήνες.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Μετά την απομάκρυνση του φιαλιδίου από το ψυγείο, συνιστάται να αφήνεται το φιαλίδιο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.

Το Alluzience μπορεί να διατηρηθεί σε μέγιστη θερμοκρασία 25 °C για μία μόνο περίοδο 12 ωρών, όντας ανοιχτό και προστατευμένο από το φως. Το Alluzience θα πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός 12 ωρών μετά την απομάκρυνσή του από το ψυγείο.

Μόλις ανοιχθεί, το φιαλίδιο, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

### Φύση του περιέκτη/πώματος

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 με ελαστικό πώμα βουτυλίου και επισφράγισμα από αλουμίνιο με αποσπώμενο κάλυμμα (flip-off) από πολυπροπυλένιο.

### Περιεχόμενο του περιέκτη

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 125 μονάδες Spreywood αλλαντικής τοξίνης τύπου A από το βακτήριο *Clostridium Botulinum* σε σύμπλοκο με αιμοσυγκολλητίνη σε 0,625 ml διαλύματος.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

### Μεγέθη συσκευασιών:

Μεμονωμένες συσκευασίες:

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 ή 2 φιαλίδια του Alluzience, 200 μονάδες Spreywood/ml, ενέσιμο διάλυμα.

Πολυσυσκευασία:

Κάθε πολυσυσκευασία περιέχει 6 μεμονωμένες συσκευασίες, καθεμία εκ των οποίων περιλαμβάνει 2 φιαλίδια Alluzience 200 Spreywood units/ml, ενέσιμο διάλυμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αμέσως μετά την θεραπεία του ασθενούς, οποιαδήποτε υπολειπόμενη ποσότητα του Alluzience που ενδέχεται να υπάρχει είτε στο φιαλίδιο είτε στη σύριγγα πρέπει να αδρανοποιηθεί με αραιό διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (διαθέσιμο χλώριο 1%).

Σταλαγμοί του Alluzience πρέπει να καθαρίζονται με ένα απορροφητικό πανί εμποτισμένο με αραιό διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΤΥΧΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΑΛΛΑΝΤΙΚΗΣ ΤΟΞΙΝΗΣ

- Τυχόν σταλαγμοί του προϊόντος πρέπει να καθαρίζονται με στεγνό, απορροφητικό υλικό.
- Οι μολυσμένες επιφάνειες πρέπει να καθαρίζονται με τη χρήση απορροφητικού υλικού εμποτισμένου σε διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (χλωρίνη) και κατόπιν να στεγνώνονται.
- Εάν ένα φιαλίδιο σπάσει, προχωρήστε όπως αναφέρεται ανωτέρω, συλλέγοντας προσεκτικά τα θραύσματα σπασμένου γυαλιού και καθαρίζοντας το προϊόν, προσέχοντας να μην κοπείτε.
- Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε την προσβεβλημένη περιοχή με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (χλωρίνη) και κατόπιν ξεπλύνετε με άφθονο νερό.
- Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με τα μάτια, πλύνετε σχολαστικά με άφθονο νερό ή με διάλυμα για οφθαλμικές πλύσεις.
- Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με κάποια πληγή, κόψιμο ή σκάσιμο του δέρματος, ξεπλύνετε σχολαστικά με άφθονο νερό και λάβετε τα κατάλληλα ιατρικά μέτρα, σύμφωνα με τη δόση που εγχύθηκε.

Οι οδηγίες αυτές για τη χρήση, τον χειρισμό και την απόρριψη θα πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά.

#### 7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

IPSEN Pharma,  
65 Quai Georges Gorse,  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

Τοπικός αντιπρόσωπος: Pharmaserve Hellas SMACI, Άγγελου Σικελιανού 61, 14564 Κηφισιά, Ελλάδα, Τηλ.: +30 210 6208372

#### 8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 89082/28-09-2021

#### 9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα:  
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28/09/2021  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

#### 10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα: 11/09/2023