

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alluzience, 200 Speywood-yksikköä/ml, injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tyypin A *Clostridium botulinum* -toksiinin hemagglutiniinikompleksi 200 Speywood-yksikköä/ml.

Botuliinitoksiiniyksiköt ovat valmistekohtaisia. Speywood-yksikköinä suositeltuja annoksia ei voi soveltaa muihin botuliinitoksiinivalmisteisiin.

Yhdessä injektio­pullossa on 0,625 ml liuosta, joka sisältää 125 Speywood-yksikköä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas väritön liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Alluzience on tarkoitettu otsaa maksimaalisesti rypistettäessä ilmaantuvien, kulmakarvojen välisten keskisyvien tai syvien pystysuorien uurteiden ulkonäön tilapäiseen korjaamiseen alle 65-vuotiailla aikuisilla, kun uurteiden syvyydellä on voimakas psyykinen vaikutus potilaaseen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Eri lääkevalmisteiden botuliinitoksiiniyksiköissä on eroja. Botuliinitoksiiniyksiköt ovat valmistekohtaisia. Speywood-yksikköinä suositeltuja annoksia ei voi soveltaa muihin botuliinitoksiinivalmisteisiin.

##### *Pediatriset potilaat*

Alluzience-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla ei ole varmistettu. Alluzience-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille potilaille ei suositella.

##### Antotapa

Alluziencea saa antaa vain lääkäri, jolla on asianmukainen pätevyys ja kokemusta hoidon antamisesta sekä tarvittavat välineet.

Alluzience-injektiopulloa saa käyttää vain yhden potilaan hoitoon vain yhdellä hoitokerralla. Meikki poistetaan, ja ihoalue puhdistetaan antiseptisellä aineella ennen antoa.

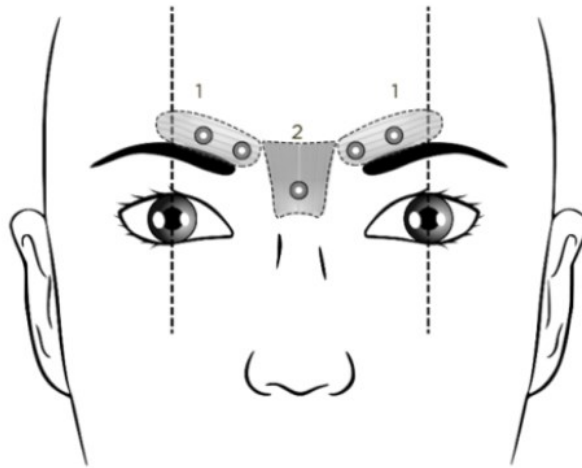
Lihakseen annettavat injektiot pitää antaa sopivan paksuisella steriilillä neulalla.

Hoitojen annostus ja antoväli riippuvat yksittäisen potilaan vasteesta arvion jälkeen.

Potilaiden raportoima vaikutuksen alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 3 vrk hoidosta (suurin osa potilaista raportoi vaikutuksen alkaneen 2–3 vuorokauden kuluessa, ja joillakin se alkoi 24 tunnin kuluessa). Vaikutuksen on osoitettu kestäneen jopa 6 kuukautta injektion antamisesta.

Hoitoja ei saa antaa useammin kuin 3 kuukauden välein.

Seuraavassa esitetään suositellut injektiokohdat kulmakarvojen välisiin uurteisiin:



1. Corrugatorlihakset
2. Proceruslihas

Anto-ohjeet:

Suositusannos on 0,25 ml liuosta (50 Speywood-yksikköä) jaettuna 5 injektiokohtaan. Kuhunkin kohtaan annetaan 0,05 ml liuosta (10 Speywood-yksikköä) lihakseen. Kumpaankin corrugatorlihakseen annetaan 2 injektiota ja nenä-otsakulman lähellä sijaitsevaan proceruslihakseen yksi injektio. Kyseiset anatomiset kohdat on helpompi tunnistaa, jos ne etsitään ja palpoidaan potilaan rypistäessä otsaansa mahdollisimman paljon. Ennen injektion antamista peukalo tai etusormi painetaan lujasti silmäkuopan reunan alle, jotta silmäkuopan reunan

alapuoliselta ekstravasaatiolta vältytään. Neulan viisteosan tulee osoittaa injektion aikana ylös ja mediaalisuuntaan. Ptoosiriskin minimoimiseksi on vältettävä injektioiden antamista *levator palpebrae superioris* -lihaksen lähelle etenkin, jos potilaan *depressor supercilii* -kompleksi on suuri. Corrugatorlihakseen annettavat injektiot annetaan kyseisen lihaksen keskiosaan, vähintään 1 cm silmäkuopan reunan yläpuolelle.

#### Yleistä tietoa

Jos hoito epäonnistuu tai sen teho heikkenee, kun hoitotaksot toistetaan, on käytettävä muita hoitomenetelmiä. Jos hoito epäonnistuu ensimmäisen hoitokerran jälkeen, voidaan harkita seuraavia lähestymistapoja:

- Selvitetään hoidon epäonnistumisen syyt (esim. injektion antaminen väärin lihaksiin, epäasianmukainen injektitekniikka ja toksisia neutraloivien vasta-aineiden muodostus)
- A-tyypin botuliinitoksiinihoidon soveltuvuus potilaalle arvioidaan uudelleen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ehdotetuissa injektio kohdissa on infektio.

Potilaalla on myasthenia gravis, Lambert–Eatonin myasteeninen oireyhtymä (LEMS) tai amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

On varmistettava huolellisesti, että Alluzience-valmistetta ei injisoida verisuoneen.

Alluzience-injektioiden käyttöä ei suositella, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt dysfagiaa tai aspirointia. Botuliinitoksiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvoin haittavaikutuksia, jotka voivat liittyä toksisiin vaikutusten leviämiseen antopaikasta muualle elimistöön. Nielemis- ja hengitysvaikeudet ovat vakavia ja voivat johtaa kuolemaan.

Botuliinitoksiini A:n tai B:n annon jälkeen on raportoitu hyvin harvoja kuolemantapauksia, jotka silloin tällöin esiintyivät dysfagian tai pneumopatian (mukaan lukien, mutta ei näihin rajoittuen: hengenahdistus, hengityksen vajaatoiminta, hengityksen pysähtyminen) yhteydessä ja/tai potilailla, joilla on ollut merkittävä astenia.

Potilaalle pitää kertoa, että hänen on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos hänelle kehittyy nielemis-, puhe- tai hengitysvaikeuksia.

Alluzience-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kliinistä näyttöä voimakkaista hermo-lihasliitoksen häiriöistä tai tällaisten häiriöiden riski. Nämä potilaat saattavat olla tavanomaista herkempiä botuliinitoksiinin kaltaisille aineille, mikä voi aiheuttaa liiallista lihasheikkoutta.

On erittäin tärkeää, että potilaan kasvojen anatomia tutkitaan ennen Alluzience-valmisteen antoa. Kasvojen epäsymmetria, ptoosi, silmäluomien ihon huomattava riippuminen, arvet ja aiempien kirurgisten toimenpiteiden aiheuttamat anatomiset muutokset on otettava huomioon.

Silmien kuivuutta on raportoitu käytettäessä Alluzience-valmistetta silmänympärysalueille (ks. kohta 4.8). Tähän haittavaikutukseen on tärkeä kiinnittää huomiota, sillä silmien kuivuus voi altistaa sarveiskalvon häiriöille. Suojaavat tipat, voiteet tai silmän sulkeminen silmäpeitteellä tai muulla tavoin voivat olla tarpeen sarveiskalvon häiriöiden estämiseksi.

Suosituksen mukaista Alluzience-annosta tai -antotiheyttä ei saa ylittää.

Suositusannoksia saaneilla potilailla voi esiintyä korostuneen voimakasta lihasheikkoutta.

Varovaisuutta on noudatettava, jos suunnitelluissa Alluzience-injektiokohdissa on tulehdusta tai kohdelihaksen on hyvin heikko tai atrofinen. Botuliinitoksiinin käytön jälkeen on raportoitu lihasatrofiaa (ks. kohta 4.8).

Kuten kaikkia lihaksen annettavia injektioita käytettäessä, Alluzience-hoitoa ei suositella potilaille, joiden verenvuotoaika on pidentynyt.

Jokaista Alluzience-injektiopulloa saa käyttää vain yhden potilaan hoitoon ja vain yhdellä hoitokerralla.

Ylijäävä käyttämätön valmiste pitää hävittää kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla. Käyttämättömän liuoksen inaktivoinnissa ja hävittämisessä pitää noudattaa erityisiä varotoimia (ks. kohta 6.6).

#### Vasta-aineenmuodostus

Tavanomaista tiheämmin tai suurempina annoksina annetut injektiot voivat suurentaa botuliinitoksiinivasta-aineiden kehittymisriskiä. Neutraalivien vasta-aineiden kehittyminen voi heikentää myöhempien hoitojen kliinistä tehokkuutta.

#### Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 125 yksikön injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Alluzience-valmisteiden ja aminoglykosidien tai muiden hermo-lihasliitoksen toimintaan vaikuttavien aineiden (esim. kuraren kaltaisten aineiden) samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä botuliinitoksiinin vaikutus saattaa voimistua.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja A-tyyppin botuliinitoksiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Alluzience-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö Alluzience ihmisen rintamaitoon. Alluzience-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Alluzience-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole saatu näyttöä Alluzience-valmisteen suorasta vaikutuksesta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Alluzience-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Valmisteen käyttöön voi liittyä paikallisen lihasheikkouden tai näköhäiriöiden riski, mikä voi heikentää tilapäisesti ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suurin osa Alluzience-valmisteen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita ja ohimeneviä. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky ja injektiokohdan reaktiot. Haittavaikutusten esiintymistiheys yleensä pieneni, kun hoitojaksoja toistettiin.

Haittavaikutuksia, jotka johtuvat toksiinin vaikutuksen leviämisestä kauas antopaikasta, on raportoitu hyvin harvoin botuliinitoksiinin yhteydessä (liiallinen lihasheikkous, dysfagia, aspiraatiokeuhkokuume ja ne voivat joissakin tapauksissa olla fataaleja) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset on kerätty Alluzience-valmisteella tehdyistä kliinisistä, lumekontrolloiduista pivotaalitutkimuksista sekä samaa vaikuttavaa ainetta kuiva-aineen muodossa koskevista lumekontrolloiduista pivotaalitutkimuksista, ja ne on luokiteltu elinjärjestelmän (SOC-luokan) ja MedDRA-termien mukaan (Taulukko 1).

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

Hermosto	Hyvin yleiset
----------	---------------

	<u>Päänsärky</u> <u>Yleiset</u> Kasvojen pareesi* <u>Melko harvinaiset</u> Heitehuimaus*
Silmät	<u>Yleiset</u> Silmäluomien ptoosi, silmäluomien turvotus, kulmakarvaptooosi, silmien kuivuminen, kyynelerityksen lisääntyminen, astenopia*, lihasnykäykset (silmänympäryslihasten nykiminen)* <u>Melko harvinaiset</u> Silmäluomien nykiminen, näön heikkeneminen*, näön hämärtyminen*, diplopia* <u>Harvinaiset</u> Silmien liikehäiriö*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleiset</u> Pistoskohdan reaktiot (periorbitaalinen hematooma, hematooma, mustelma, kipu, parestesia, eryteema, turvotus, kutina, edeema*, ihottuma*, ärsytys*, epämukavuus*, kirvely*), voimattomuus*, väsymys*, influenssan kaltainen sairaus*
Immuunijärjestelmä	<u>Melko harvinaiset</u> Yliherkkyys (silmaallergia, yliherkkyys, ihottuma)
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Melko harvinaiset</u> Ihottuma*, kutina* <u>Harvinaiset</u> Nokkosihottuma*

\* vain samaa vaikuttavaa ainetta kuiva-aineen muodossa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet muut haittavaikutukset

#### Myyntiluvan saamisen jälkeinen kokemus

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Haittavaikutus</u>	<u>Yleisyys</u>
Hermosto	Hypestesia	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihosatrofia	Tuntematon

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Liian suuret botuliinitoksiiniannokset voivat aiheuttaa hermo-lihasheikkoutta ja monia erilaisia oireita. Ventilaatiotuki voi olla tarpeen, jos liian suuri annos johtaa hengityslihasten halvautumiseen. Yliannostustapauksessa potilaan tilaa on tarkkailtava liiallisen lihasheikkouden tai lihasten halvautumisen varalta. Tarvittaessa on annettava oireenmukaista hoitoa.

Yliannoksen oireet eivät välttämättä ilmene heti injektion jälkeen.

Sairaalahoitoa pitää harkita, jos potilaalla on botuliinitoksiinin yliannostuksen merkkejä (esim. lihasheikkoutta, ptoosia, diplopiia ja nielemis- ja puhehäiriöitä tai hengityslihasten paresia).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit  
ATC-koodi: M03AX01

#### Vaikutusmekanismi

A-tyyppin botuliinitoksiinin ensisijainen farmakodynaaminen vaikutus johtuu hoidetun lihaksen kemiallisesta denervaatiosta, joka johtaa lihaksen toimintapotentiaalin mitattavaan pienenemiseen. Tämä johtaa lihastoiminnan paikalliseen vähenemiseen.

A-tyyppin botuliinitoksiini on lihasrelaksantti, joka tilapäisesti heikentää lihasten toimintaa. Injektion jälkeen A-tyyppin botuliinitoksiini toimii estämällä hermovälittäjäaine asetyylikoliinin kuljetuksen läpi hermo-lihasliitoksen, joka sijaitsee hermonpäänteen ja lihassäikeen välillä. A-tyyppin botuliinitoksiinin vaikutustapaan kuuluu neljä päävaihetta, joista kaikkien tulee toimia oikein, jotta vaikutus ilmenee. Vaikutus johtaa lihassupistuksen estymiseen kohdelihaksissa. Vaikutus jatkuu pitkäaikaisesti, kunnes hermo-lihasliitos on palautunut ja lihaksen toiminta palaa ennalleen.

#### Klininen teho ja turvallisuus

Yhdistetyissä pivotaalitutkimuksissa sai hoitoa yhteensä 372 potilasta, joilla oli keskisyviä tai syviä pystysuoria uurteita kulmakarvojen välissä. Heistä 250 sai hoitoa 50 Speywood-yksikön suuruisilla suositusannoksilla, ja 122 potilasta sai lumelääkettä.

Suurin osa potilaista raportoi vaikutuksen alkaneen 2–3 vuorokauden kuluessa hoidosta, ja heistä 23 %:lla vaikutus alkoi vuorokauden kuluessa.

Tutkijoiden arvioima vasteprosentti oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi Alluzience-hoitoa saavilla potilailla kuin lumelääkkeellä kuukausi injektion annon jälkeen (ensisijainen päätetapahtuma) sekä kaikkina muina ajankohtina (8 vrk–6 kk) (Taulukko 2).

Taulukko 2: Tutkijoiden suora arvio potilaan tilanteesta otsaa maksimaalisesti rypistettäessä – Vasteprosentti (%) eri ajankohtina

Injektion annon jälkeinen käynti	Alluzience (N=250)	Lumelääke (N=122)
----------------------------------	--------------------	-------------------

<b>Injektion annon jälkeinen käynti</b>	<b>Alluzience (N=250)</b>	<b>Lumelääke (N=122)</b>
8 vrk	80,0 %	2,5 %
1 kk	87,6 %	2,5 %
2 kk	76,8 %	1,7 %
3 kk	57,6 %	1,7 %
4 kk	36,3 %	1,8 %
5 kk	17,5 %	0,9 %
6 kk	10,0 %	0,9 %

Huom: Vasteen saaneeksi määritellään henkilö, jolla lähtötilanteessa on keskivaikea tai vaikea tilanne ja käynnin yhteydessä ei lainkaan tai vain lieviä uurteita.

Vasteprosentti, tehon ensisijainen päätetapahtuma päivänä 29, erosi tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeestä ( $p < 0,0001$ ). Muina ajankohtina vasteprosentti erosi nimellisesti lumelääkkeestä ( $p$ -arvot olivat  $\leq 0,0001-0,0008$ ).

Vasteprosentti potilaiden itsearvioinnin perusteella oli suurempi Alluzience-hoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla kaikkina ajankohtina (8 vrk–6 kk) (Taulukko 3).

Taulukko 3: Potilaiden itsearviointi – vasteprosentti (%) eri ajankohtina

<b>Injektion annon jälkeinen käynti</b>	<b>Alluzience (N=250)</b>	<b>Lumelääke (N=122)</b>
8 vrk	66,0 %	4,9 %
1 kk	76,8 %	5,7 %
2 kk	72,4 %	2,5 %
3 kk	48,8 %	3,4 %
4 kk	32,7 %	4,3 %
5 kk	23,1 %	4,3 %
6 kk	15,1 %	2,6 %

Huom: Vasteen saaneeksi määritellään henkilö, jolla lähtötilanteessa on keskivaikea tai vaikea tilanne ja käynnin yhteydessä ei lainkaan tai vain lieviä uurteita.

Vasteprosentti erosi nimellisesti lumelääkkeestä ( $p$ -arvo  $\leq 0,0001$ ) kaikkina ajankohtina.

Kun potilaat arvioivat tyytyväisyyttä kuukauden kuluttua injektion annosta, 85,2 % Alluzience-hoitoa saaneista oli joko tyytyväisiä tai erittäin tyytyväisiä. Lumelääkkeen kohdalla tyytyväisiä oli 9 % potilaista.

Tilanteen esteettinen ja psykologinen koheneminen arvioitiin Face-Q-asteikolla. Kasvojen kokonaisulkonäköä mittaavalla asteikolla (johon sisältyy henkilön arvio kasvojen tasapainosta, ulkonäöstä päivän päätteeksi, kasvojen raikkaudesta, levänneestä ilmeestä, ulkonäöstä herätessä ja ulkonäöstä kirkkaassa valossa) ja psykologista hyvinvointia mittaavalla asteikolla (johon sisältyy henkilön arvio hyvinvoinnista, itsensä hyväksymisestä, itsetyytyväisyydestä, hyvästä olosta, itsestään pitämisestä, onnellisuudesta, viehättävyydestä ja itsevarmuudesta) Alluzience-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin kohenemistä kaikissa osa-alueissa kuukauden kuluttua injektion annosta lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna (nimellinen  $p < 0,0001$ ).

Yhteensä 595 potilasta sai enintään viisi Alluzience-hoitojaksoa 12 kuukauden pituisessa avoimessa vaiheen III pitkäaikaistutkimuksessa. Tutkijoiden arvioiden, potilaiden arvioiden, potilastyytyväisyyden ja FACE-Q-kyselylomakkeen perusteella teho säilyi 12 kuukauden pituisen jakson ajan.



Kun hoitajaksoja toistettiin ja tutkijat arvioivat potilaiden tilanteen otsan maksimaalisen rypistyksen yhteydessä kuukausi injektion annon jälkeen, vasteprosentti pysyi samana (82,2 %–87,8 %). Vasteprosentti kolme kuukautta injektion annon jälkeen oli 45,3 %–56,8 % näiden viiden hoitajakson aikana.

Yhdenkään potilaan (yhteensä 595 potilasta) toksinia neutraloivien vasta-aineiden testitulokset ei ollut positiivinen sen jälkeen, kun he olivat saaneet Alluzience-hoitoa yli 12 kuukauden ajan.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kun Alluzience annetaan suositusannoksina injektiona lihakseen, lääkettä ei oletettavasti esiinny ääreisveressä mitattavina pitoisuuksina. Näin ollen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotalla ja kanilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa havaittiin vaikeaa emoon kohdistuvaa toksisuutta ja alkioiden kiinnittymisen heikkenemistä suurina annoksina käytettäessä. Alkio-/sikiötoksisuutta ei havaittu, kun kanille annettiin 60 kertaa ihmisen suositusannoksia (50 Speywood-yksikköä) ja rotalle 100 kertaa ihmisen suositusannoksia vastaavia annoksia. Näillä lajeilla ei havaittu teratogeenisuutta. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys heikkeni, sillä suurten annosten aiheuttama lihasten halvautuminen vähensi parittelua.

Rotalla tehdyssä pitkäaikaistoksisuustutkimuksessa ei havaittu mitään systeemiseen toksisuuteen viittaavaa, kun eläimille annettiin 75 kertaa ihmisen suositusannoksia (50 Speywood-yksikköä) vastaavia annoksia, jotka jaettiin puoliksi oikeaan ja vasempaan pakaralihakseen.

Akuuttia toksisuutta, pitkäaikaistoksisuutta ja pistoskohdan paikallista siedettävyyttä koskeneissa tutkimuksissa ei havaittu epätavallisia paikallisia tai systeemisiä haittavaikutuksia kliinisesti relevantteja annoksia käytettäessä.

### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Alluzience ei todennäköisesti aiheuta riskiä ympäristölle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

L-histidiini  
Sakkaroosi  
Natriumkloridi  
Polysorbaatti 80  
Kloorivetyhappo pH-arvon säätöön  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kesto aika

1 vuosi

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun injektiopullo on otettu jääkaapista, on suositeltavaa antaa sen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Alluzience-valmistetta voi säilyttää avaamattomana ja valolta suojattuna enintään 25 °C:ssa yhden 12 tunnin jakson ajan. Alluzience-valmiste on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 12 tunnin kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen.

Valmiste on käytettävä välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

### Pakkaustyyppi/tulppa

Tyyppi 1 lasinen injektiopullo, jossa butyylikumitulppa, alumiinikansi ja polypropeeninen irti napsautettava korkki.

### Pakkaus

Yhdessä injektiopullossa on 0,625 ml liuosta, joka sisältää 125 Speywood-yksikköä A-tyypin *Clostridium botulinum* -toksiinin hemagglutiniinikompleksia.

Kirkas, väritön liuos.

### Pakkauskoot:

#### Yksittäispakkaus:

Pakkauksessa on 1 tai 2 injektiopulloa, jossa on Alluzience 200 Speywood-yksikköä/ml injektioneestettä.

#### Kerrannaispakkaus:

Kerrannaispakkauksessa on 6 yksittäispakkausta ja niissä kussakin 2 injektiopulloa, joissa on Alluzience 200 Speywood-yksikköä/ml injektioneestettä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Heti potilaan hoitamisen jälkeen injektiopullon tai ruiskuun ylijäänyt Alluzience on inaktivoitava laimennetulla hypokloriittiliuoksella (1 % vapaata klooria).

Alluzience-valmisteen roiskeet on pyyhittävä laimennettuun hypokloriittiliuokseen kastetulla imukykyisellä materiaalilla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### SUOSITUKSET BOTULIINITOKSIININ KÄSITTELYN YHTEYDESSÄ MAHDOLLISESTI TAPAHTUVIEN VAHINKOJEN VARALTA

- Kaikki roiskeet pyyhitään kuivalla, imukykyisellä materiaalilla.
- Kontaminoituneet pinnat tulee puhdistaa natriumhypokloriittiliuokseen (valkaisuaineeseen) kastetulla imukykyisellä materiaalilla, minkä jälkeen pinnat kuivataan.
- Jos injektiopullo rikkoutuu, toimitaan edellä kuvattuun tapaan. Lasinsirpaleet kerätään ja valmiste pyyhitään varovasti, ihon rikkoutumista välttäen.
- Jos valmistetta joutuu iholle, altistunut alue pestään natriumhypokloriittiliuoksella (valkaisuaine) ja huuhdellaan sitten runsaalla vedellä.
- Jos valmistetta joutuu silmiin, ne tulee huuhdella runsaalla vedellä tai silmähuuhteella.
- Jos valmistetta joutuu haavaan, viiltoon tai ihovaurioon, alue huuhdellaan runsaalla vedellä, minkä jälkeen ryhdytään asianmukaisiin hoitotoimiin injisoidun annoksen mukaisesti.

Näitä käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeita on noudatettava tarkoin.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Ranska

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

37647

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.9.2021  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.3.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alluzience, 200 Speywood-enheter/ml, injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Clostridium botulinum* toxin typ A-hemagglutininkomplex 200 Speywood-enheter/ml.

Botulinumtoxin-enheter är inte utbytbara produkter emellan. Doser som rekommenderas för Speywood-enheter skiljer sig från andra botulinumtoxinpreparat.

En injektionsflaska innehåller 125 Speywood-enheter i 0,625 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Alluzience är indicerat för tillfällig förbättring av måttliga till uttalade glabellaveck (vertikala rynkor mellan ögonbrynen), som uppkommer när man rynkar pannan hos vuxna patienter under 65 års ålder, i de fall rynkorna har en betydande psykologisk påverkan på patienten.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

Enheterna för botulinumtoxin är olika beroende på läkemedel. Botulinumtoxin-enheter är inte utbytbara produkter emellan. Doser som rekommenderas för Speywood-enheter skiljer sig från andra botulinumtoxinpreparat.

##### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Alluzience för barn upp till 18 års ålder har inte fastställts. Alluzience ska inte användas av patienter under 18 år.

##### Administreringssätt

Alluzience ska endast ges av en läkare med lämpliga kvalifikationer och kunskap om denna behandling, och som har den utrustning som behövs.

En injektionsflaska av Alluzience ska endast användas till en patientbehandling vid ett behandlingstillfälle. Avlägsna eventuellt smink och desinficera huden med ett lokalantiseptikum före administrering.

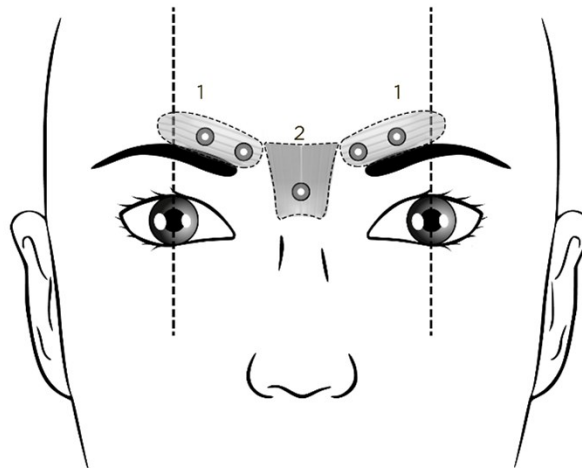
De intramuskulära injektionerna ska utföras med en steril nål i passande storlek.

Doserings- och behandlingsintervallen bestäms efter bedömning av patientens individuella respons.

Mediantiden till insättande av effekt, som rapporterades subjektivt av patienter, var 3 dagar (majoriteten av patienter rapporterade en effekt inom 2 till 3 dagar, med några patienter som rapporterade en effekt inom 24 timmar). Effekt har visats upp till 6 månader efter injektionstillfället.

Behandlingsintervallen skall inte vara tätare än 3 månader.

Rekommenderade injektionspunkter för glabellaveck visas nedan:



1. Korrugatormusklerna
2. Procerusmuskeln

#### Instruktioner för administrering:

Rekommenderad dos är 0,25 ml lösning (50 Speywood-enheter) uppdelat på 5 injektionsställen, 0,05 ml lösning (10 Speywood-enheter) som administreras intramuskulärt i vart och ett av de 5 injektionspunkterna: 2 injektioner i varje *korrugatormuskel* och en i *procerusmuskeln* nära den nasofrontala vinkeln. De anatomiska orienteringspunkterna är lättare att identifiera om de palperas och observeras vid maximal rynkning av pannan. Före injektion placeras tummen eller pekfingeret med ett fast tryck under kanten av ögonhålan för att undvika extravasering under ögonhålskanten. Nålens fasade kant ska riktas uppåt och medialt under injektionen. För att

minska risken för ptos, ska injektioner nära muskeln *levator palpebrae superioris* undvikas, särskilt hos patienter med stora muskler som sänker ögonbrynen (*depressor supercilii*). Injektioner ska placeras centralt i *korrugator* muskeln, minst 1 cm ovanför ögonhålets kant.

#### Generell information

Vid behandlingssvikt eller om effekten avtar efter upprepade injektioner bör alternativa behandlingsmetoder användas. Vid behandlingssvikt efter den första behandlingen, bör följande åtgärder övervägas:

- analys av orsakerna till misslyckandet, t.ex. injektion i fel muskler, felaktig injektionsteknik och bildning av toxinneutraliserande antikroppar
- förnyad bedömning av lämpligheten att behandla med botulinumtoxin typ A.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Vid infektion på det planerade injektionsstället;  
Vid myastenia gravis, Eaton-Lamberts syndrom eller amyotrofisk lateralskleros.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet ska iakttas för att säkerställa att Alluzience inte injiceras i ett blodkärl.

Injektion med Alluzience rekommenderas inte till patienter som har dysfagi eller aspiration i anamnesen. Biverkningsreaktioner med möjligt samband till spridning av toxinets effekter till ställen långt bort från administreringsstället har i mycket sällsynta fall rapporterats med botulinumtoxin. Svälj- och andningssvårigheter är allvarliga och kan leda till döden.

Mycket sällsynta dödsfall har rapporterats, ibland i samband med dysfagi, pneumopati (inklusive men inte begränsat till dyspné, andningssvikt, andningsstopp) och/eller hos patienter med signifikant asteni, efter behandling med botulinumtoxin A eller B.

Patienter ska rådas att omedelbart söka läkarvård om svälj-, tal- eller andningssvårigheter uppstår.

Alluzience ska användas med försiktighet till patienter med risk för, eller kliniska tecken på, markant nedsatt neuromuskulär transmission. Dessa patienter kan ha ökad känslighet för medel som botulinumtoxin, och kraftig muskelsvaghet kan uppstå efter behandling.

Det är viktigt att studera patientens ansiktsanatomik före administrering av Alluzience. Ansiktsasymmetri, ptos, kraftig dermatokalasis, ärrbildning och förändringar av denna anatomi, till följd av tidigare kirurgiska ingrepp, ska beaktas.

Torra ögon har rapporterats vid behandling med Alluzience i periokulära områden (se avsnitt 4.8). Det är viktigt att denna biverkning uppmärksammas då torra ögon kan predisponera för corneaskada. Skyddande droppar, salva, täckande skydd för ögat eller andra åtgärder kan behövas för att förhindra hornhinn sjukdomar.

Rekommenderad dos och administreringsfrekvens för Alluzience får inte överskridas.

Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan få uttalad muskelsvaghet.

Försiktighet bör iakttas om Alluzience används på injektionsställen med pågående inflammation eller när uttalad svaghet eller atrofi föreligger i den utvalda muskeln. Fall av muskelatrofi har rapporterats efter behandling med botulinumtoxin (se avsnitt 4.8).

På samma sätt som med andra intramuskulära injektioner, bör inte Alluzience användas till patienter med förlängd blödningstid.

Varje Alluzience injektionsflaska får endast användas till en patientbehandling vid ett behandlingstillfälle.

Rester av oanvänd produkt måste kasseras enligt beskrivning i avsnitt 6.6. Särskilda försiktighetsåtgärder ska vidtas vid inaktivering och kassering av återstående oanvänd lösning (se avsnitt 6.6).

#### Bildning av antikroppar

Injektioner med tätare intervall eller i högre doser kan öka risken för bildning av neutraliserande antikroppar mot botulinumtoxin. Bildningen av neutraliserande antikroppar kan kliniskt minska effekten av efterföljande behandling.

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 125 enheter injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig behandling med Alluzience och aminoglykosider eller andra medel som interfererar med neuromuskulär transmission (t.ex. kurareliknande medel) ska endast användas med försiktighet, eftersom effekten av botulinumtoxin kan potentieras.

Inga interaktionsstudier har utförts.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns endast begränsade data från behandling av gravida kvinnor med botulinumtoxin typ A. Djurstudier har inte gett några indikationer på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd ska Alluzience inte användas under graviditet.

#### Amning

Det är okänt huruvida Alluzience passerar över i bröstmjölk. Alluzience ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Det finns ingen klinisk dokumentation där effekten av Alluzience på fertiliteten har undersökts. Det finns inget stöd från djurstudier att Alluzience skulle ha någon effekt på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Alluzience har en liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det finns en potentiell risk för begränsad muskelsvaghet eller synstörningar i samband med användning av detta läkemedel, vilket tillfälligt kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Majoriteten av biverkningarna som rapporterades med Alluzience i kliniska prövningar var av mild till måttlig svårighetsgrad och reversibla. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var huvudvärk och reaktioner på injektionsstället. Incidensen av biverkningar tenderade att minska vid upprepade behandlingar.

Biverkningar som är relaterade till spridning av toxinets effekter till områden långt från administreringsstället har i mycket sällsynta fall rapporterats för botulinumtoxin (kraftig muskelsvaghet, dysfagi, aspirationspneumoni med fatal utgång i vissa fall) (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna från de pivotala placebokontrollerade kliniska prövningarna med Alluzience samt de pivotala placebokontrollerade studierna av pulverformulering med samma aktiva substans presenteras enligt primär klassificering av organsystem för varje rekommenderad term i MedDRA (tabell 1).

#### Tabell över sammanfattning av biverkningar

Biverkningsfrekvensen klassificeras på följande sätt:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar som observerades i kliniska studier

Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Huvudvärk <u>Vanliga</u> Ansikts pares* <u>Mindre vanliga</u> Yrsel*
Ögon	<u>Vanliga</u> Ögonlocksptos, ögonlocksödem, ögonbrynsptos, torra ögon, ökad tårproduktion, astenopi*, muskelryckningar (ryckningar i musklerna runt



	ögat)* <u>Mindre vanliga</u> Ögonlocksryckningar, synnedstättning*, dimsyn*, diplopi* <u>Sällsynta</u> Störning av ögonrörelserna*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Reaktioner vid injektionsstället (periorbitalt hematom, hematom, blåmärke, smärta, parestesi, erytem, svullnad, pruritus, ödem*, utslag*, irritation*, obehag*, stickningar*), asteni*, trötthet*, influensaliknande sjukdom*
Immunsystemet	<u>Mindre vanliga</u> Överkänslighet (ögonallergi, överkänslighet, utslag)
Hud och subkutan vävnad	<u>Mindre vanliga</u> Utslag*, pruritus* <u>Sällsynta</u> Urtikaria*

\*ytterligare biverkningar som endast observerats med pulverformulering av samma aktiva substans i kliniska prövningar

#### Erfarenhet efter godkännandet för försäljning

<u>Organsystem</u>	<u>Biverkningar</u>	<u>Frekvens</u>
Centrala och perifera nervsystemet	Hypoestesi	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskelatrofi	Ingen känd frekvens

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

För höga doser av botulinumtoxin kan ge neuromuskulär svaghet med många olika symtom. Andningsstöd kan behövas i de fall då för höga doser orsakar paralytisk av andningsmusklerna. Vid överdosering ska patienten övervakas medicinskt med avseende på symtom på kraftig muskelsvaghet eller muskelparalys. Symtomatisk behandling kan bli nödvändig.

Symtom på överdosering kanske inte visar sig omedelbart efter injektion.

Inläggning på sjukhus bör övervägas för patienter med symtom på förgiftning av botulinumtoxin (t.ex. en kombination av muskelsvaghet, ptos, diplopi, svälj- och talsvårigheter eller pares av andningsmusklerna).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappnande medel, perifert verkande  
ATC-kod: M03AX01

#### Verkningsmekanism

Den primära farmakodynamiska effekten av botulinumtoxin A är kemisk denervering av den behandlade muskeln, vilket medför en mätbar minskning av den samlade muskulära aktionspotentialen. Detta orsakar en lokal reduktion av muskelaktiviteten.

Botulinumtoxin typ A är ett muskelavslappnande medel som tillfälligt försvagar muskelaktiviteten. Efter injektion, verkar Botulinumtoxin typ A genom att blockera transporten av neurotransmittorn acetylkolin över den neuromuskulära förbindelsepunkten, som ligger mellan nervänden och muskelfibern. Verknings sättet innefattar fyra huvudsteg som alla måste fungera felfritt för att uppnå avsedd effekt. Åtgärden leder till att förhindra kontraktion i de avsedda musklerna. Effekten består tills återhämtning har skett och muskelaktiviteten återvänder.

#### Klinisk effekt och säkerhet

En poolad totalsumma av 372 patienter med måttliga till uttalade glabellaveck behandlades i 2 pivotala studier, 250 med rekommenderad dos på 50 Speywood-enheter, och 122 med placebo.

Majoriteten av patienter rapporterade subjektivt en effekt inom 2 till 3 dagar, inklusive 23% av patienterna inom 1 dag.

Andelen som svarade på behandlingen, enligt prövningsledarens bedömning, var signifikant högre för patienter som behandlades med Alluzience jämfört med placebo 1 månad efter injektion (primärt effektmått), liksom vid alla övriga tidpunkter från 8 dagar upp till 6 månader (Tabell 2).

Tabell 2: Prövningsledarens direktbedömning vid maximal rynkning av pannan – Andel som svarade på behandlingen (%) vid olika tidpunkter

Besök efter injektion	Alluzience (N=250)	Placebo (N=122)
8 dagar	80,0%	2,5 %
1 månad	87,6%	2,5%
2 månader	76,8%	1,7%
3 månader	57,6 %	1,7%
4 månader	36,3 %	1,8%
5 månader	17,5 %	0,9%
6 månader	10,0 %	0,9%

Notera att svaret på behandlingen definieras som att ha svårighetsgraden måttliga eller uttalade vid studiestart och svårighetsgraden inga eller milda vid ett givet besök.

Andelen som svarade på behandlingen, det primära effektmåttet vid dag 29, skiljde sig signifikant från placebo ( $p < 0,0001$ ).

Andelen som svarade på behandlingen vid andra tidpunkter skiljde sig nominellt från placebo ( $p$ -värden som varierar från  $\leq 0,0001$  till  $0,0008$ ).

Andelen som svarade på behandlingen, enligt patienternas självbedömning, var högre för patienter som behandlades med Alluzience jämfört med placebo, vid alla tidpunkter från 8 dagar upp till 6 månader (Tabell 3).

Tabell 3: Patienternas självbedömning – Andel som svarade på behandlingen (%) vid olika tidpunkter

Besök efter injektion	Alluzience (N=250)	Placebo (N=122)
8 dagar	66,0%	4,9%
1 månad	76,8%	5,7%
2 månader	72,4%	2,5%
3 månader	48,8%	3,4%
4 månader	32,7%	4,3%
5 månader	23,1%	4,3%
6 månader	15,1%	2,6%

Notera att svara på behandlingen definieras som att ha svårighetsgraden måttliga eller uttalade vid studiestart och svårighetsgraden inga eller milda vid ett givet besök.

Andelen som svarade på behandlingen skiljde sig nominellt från placebo med  $p \leq 0,0001$  vid alla tidpunkter.

Patienternas nivå av tillfredsställelse 1 månad efter injektion visade att 85,2% av patienterna som fick Alluzience var antingen nöjda eller mycket nöjda jämfört med 9% av patienterna som fick placebo.

Estetisk och psykologisk förbättring observerades genom att använda Face-Q-skalar. Med skalan för ansiktets helhetsutseende (vilken innefattar försökspersonens skattning av ansiktsbalans, slutet-av- dagen-utseende, ansiktsfräschhet, utvilat utseende, utseende när vaknar och utseende i starkt ljus) och skalan för psykologiskt välmående (vilken innefattar försökspersonens skattning av att känna sig okej, självacceptans, känna sig bekväm med sig själv, må bra, tycka om sig själv, känna sig glad, känna sig attraktiv och känna sig självsäker), en månad efter injektion, visade försökspersoner som behandlades med Alluzience förbättringar i poängen för var och en av dessa skalar jämfört med försökspersoner som behandlades med placebo (nominellt  $p < 0,0001$ ).

Totalt 595 patienter fick upp till 5 behandlingscykler av Alluzience i en öppen 12 månaders-, långtids-, fas-III-studie. Effekt bibehölls under 12-månadersperioden, enligt prövningsledarbedömningen, patientbedömningen, patientnöjdheten och FACE-Q-frågeformulären.

Andelen som svarade på behandlingen vid maximal rynkning av pannan, enligt prövningsledarens bedömning 1 månad efter injektion, bibehölls under upprepade injektionscykler (mellan 82,2% och 87,8%). Motsvarande andelar 3 månader efter injektion varierade mellan 45,3% och 56,8% under de 5 behandlingscyklerna.

Patienter (totalt 595) som fick Alluzience under en 12-månadersperiod testades för antikropps bildning. Inga patienter testade positivt för toxinneutraliserande antikroppar.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alluzience förväntas inte finnas i perifert blod i mätbara nivåer efter intramuskulär injektion av rekommenderad dos. Därför har inga farmakokinetiska studier genomförts.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I reproduktionsstudier på råtta och kanin observerades kraftig maternell toxicitet förenad med implantationsförluster vid höga doser. Vid doser motsvarande 60 till 100 gånger rekommenderad human dos (50 Speywood-enheter) hos kanin respektive råtta observerades ingen embryofetal toxicitet. Inga teratogena effekter observerades hos dessa arter. Hos råtta minskade fertiliteten hos hanar och honor på grund av minskad parning sekundärt till muskelparalys vid höga doser.

I en kronisk toxicitetsstudie som genomfördes på råtta förekom inga tecken på systemisk toxicitet vid doser motsvarande 75 gånger rekommenderad human dos (50 Speywood-enheter) delad lika på höger och vänster gluteusmuskel.

Studier på akut toxicitet, kronisk toxicitet och lokal tolerans på injektionsstället visade inte några ovanliga lokala eller systemiska effekter vid kliniskt relevanta dosnivåer.

### Miljöriskbedömning

Alluzience utgör sannolikt inte en risk för miljön.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin  
Sackaros  
Natriumklorid  
Polysorbat 80  
Saltsyra för pH-justering  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

1 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att injektionsflaskan tagits ut ur kylskåpet, rekommenderas att den når rumstemperatur. Alluzience kan förvaras vid temperaturer upp till högst 25 °C under en enstaka period på 12 timmar när den är oöppnad och skyddad mot ljus. Alluzience ska kasseras om den inte används inom 12 timmar efter att den tagits ut ur kylskåpet.

När injektionsflaskan har öppnats ska den användas omedelbart.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

### Behållarens/förslutningens egenskaper

Glasflaska typ I, butylgummipropp och aluminiumförsigling med avtagbart polypropylenlock.

### Behållarens innehåll

En injektionsflaska innehåller 125 Speywood-enheter av *Clostridium botulinum* toxin typ A-hemagglutininkomplex i 0,625 ml lösning.

Klar, färglös lösning.

### Förpackningsstorlekar

Enskild förpackning:

Förpackning som innehåller 1 eller 2 injektionsflaskor Alluzience 200 Speywood-enheter/ml injektionsvätska, lösning.

Flerpack:

Ett flerpack innehåller 6 enskilda förpackningar, vardera innehållande 2 injektionsflaskor Alluzience 200 Speywood-enheter/ml injektionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Omedelbart efter behandling av patienten, ska alla eventuellt förekommande rester av Alluzience i antingen injektionsflaskan eller i sprutan inaktiveras med utspädd hypokloritlösning (1 % fritt klor).

Spill av Alluzience ska torkas upp med en absorberande duk blötlagd i utspädd hypokloritlösning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### REKOMMENDATIONER VID EN EVENTUELL OLYCKA VID HANTERINGEN AV BOTULINUMTOXIN

- Allt spill måste torkas upp med ett torrt absorberande material.
- Förorenade ytor ska rengöras med ett absorberande material indränkt i natriumhypokloritlösning (blekmedel) och sedan torkas av.
- Följ anvisningarna ovan om en injektionsflaska går sönder. Plocka försiktigt upp glasbitarna och torka upp produkten. Var försiktig så att du inte skär dig.

- Om produkten kommer i kontakt med huden, tvätta hudområdet med natriumhypokloritlösning (blekmedel) och skölj sedan ordentligt med riklig mängd vatten.
- Om produkten kommer i kontakt med ögonen, skölj ordentligt med riklig mängd vatten eller med en lösning för ögontvätt.
- Om produkten kommer i kontakt med ett sår (skärsår eller sticksår), skölj med riklig mängd vatten och vidta lämpliga medicinska åtgärder beroende på injicerad dos.

Dessa instruktioner för användning, hantering och destruktion ska följas noggrant.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37647

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27.9.2021

Datum för den senaste förnyelsen:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.3.2023