

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Alluzience, 200 unidades Speywood/ml, solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

200 unidades Speywood/ml de complexo de toxina tipo A do Clostridium botulinum – hemaglutinina

As unidades de toxina botulínica não são intercambiáveis de um produto para outro. As doses recomendadas em unidades Speywood são diferentes de outras preparações de toxina botulínica.

Cada frasco para injetáveis contém 125 unidades Speywood em 0,625 ml de solução. Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Alluzience está indicado para a melhoria temporária do aparecimento de linhas glabellares (linhas verticais entre as sobrancelhas) moderadas a severas vistas ao franzir máximo das sobrancelhas em doentes adultos com menos de 65 anos de idade, quando a gravidade destas linhas tem um impacto psicológico importante no doente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

As unidades de toxina botulínica variam consoante os medicamentos. As unidades de toxina botulínica não são intercambiáveis de um produto para outro. As doses recomendadas em unidades Speywood são diferentes das de outras preparações de toxina botulínica.

População Pediátrica

A segurança e eficácia de Alluzience em crianças até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas. A utilização de Alluzience não está recomendada em doentes com menos de 18 anos de idade.

Modo de administração:

O Alluzience deve ser administrado apenas por médicos com as devidas qualificações e conhecimento especializado neste tipo de tratamento e possuidores do equipamento necessário.

Um frasco de Alluzience só deve ser usado para tratar um único doente, numa única sessão.

Remova qualquer maquilhagem e desinfete a pele com um antisséptico local antes da administração.

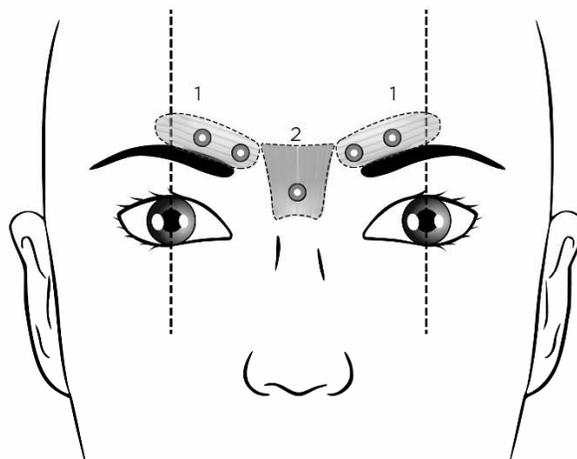
As injeções intramusculares devem ser dadas utilizando uma agulha estéril de calibre adequado.

A dose e intervalo entre os tratamentos dependem da resposta individual do doente após avaliação.

O tempo mediano para o início de resposta, conforme relatado subjetivamente pelos doentes, foi de 3 dias (a maioria dos doentes relatou um efeito em 2 a 3 dias, com alguns doentes a relatarem um efeito em 24 horas). Foi demonstrado um efeito até 6 meses após a injeção.

O intervalo entre os tratamentos não deve ser mais frequente do que a cada três meses.

Os pontos de injeção recomendados para as linhas glabellares encontram-se descritos a seguir:



1. Corrugator muscles
2. Procerus muscle

Instruções de administração:

A dose recomendada é de 0,25 ml de solução (50 unidades Speywood) divididas por 5 locais de injeção, onde se administram 0,05 ml de solução (10 unidades Speywood) por via intramuscular em cada um dos 5 locais: 2 injeções em cada músculo corrugador e uma no músculo procerus, próximo do ângulo nasofrontal. Os

pontos de referência anatômicos podem ser mais facilmente identificados se forem palpados e observados no franzimento máximo. Antes da injeção, coloque o polegar ou o indicador firmemente por baixo da orla orbital para impedir a extravasão abaixo da mesma. O bisel da agulha deve ser apontado para cima e medianamente durante a injeção. Para reduzir o risco de ptose, evite injeções junto do músculo levator palpebrae superioris, particularmente em doentes com complexos depressores de sobrancelhas maiores (depressor supercillii). As injeções no músculo corrugador devem ser feitas na parte central desse músculo, pelo menos 1 cm acima da orla orbital.

Informação geral

Em caso de insucesso do tratamento ou de redução do efeito após injeções repetidas, devem empregar-se métodos de tratamento alternativos. Em caso de falência do tratamento após a primeira sessão de tratamento, deverão ser consideradas as seguintes abordagens:

- Análise das causas de ausência de resposta, por exemplo injeção nos músculos errados, técnica de injeção incorreta e formação de anticorpos neutralizadores da toxina
- Reavaliação da relevância do tratamento com toxina botulínica A.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na Secção 6.1.

Presença de infeção nos locais de injeção propostos.

Presença de miastenia grave, síndrome de Eaton Lambert ou esclerose lateral amiotrófica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve-se ter cuidado para garantir que Alluzience não é injetado num vaso sanguíneo.

Não são recomendadas injeções de Alluzience em doentes com historial de disfagia e aspiração.

Reações adversas possivelmente relacionadas com a disseminação da toxina para locais afastados do local de administração foram comunicadas muito raramente com toxina botulínica. Dificuldades de deglutição e de respiração são graves e podem resultar em morte.

Foram relatados casos muito raros de morte após o tratamento com toxina botulínica A ou B, ocasionalmente no contexto de disfagia, pneumopatia (incluindo, mas não limitado a dispneia, insuficiência respiratória, paragem respiratória) e/ou em doentes com astenia significativa.

Devem avisar-se os doentes para procurarem assistência médica imediata caso surjam dificuldades ao nível da deglutição, fala ou respiração.

Alluzience deve ser usado com precaução em doentes com um risco ou evidência clínica de perturbação acentuada da transmissão neuromuscular. Estes doentes podem ter uma sensibilidade aumentada a agentes como a toxina botulínica, que pode resultar em fraqueza muscular excessiva após o tratamento.

É essencial estudar a anatomia facial do doente antes de administrar Alluzience. Assimetria facial, ptose, dermatocalase excessiva, cicatrizes e quaisquer alterações a esta anatomia como resultado de intervenções cirúrgicas anteriores, deverão ser tidas em consideração.

Foram notificados casos de olhos secos com utilização de Alluzience em regiões peri oculares (ver secção 4.8). É importante ter atenção a este efeito indesejável, uma vez que olhos secos podem predispor a distúrbios da córnea. Pode ser necessária a utilização de gotas protetoras, pomadas, pensos oclusivos para manter a vista fechada ou de outros meios para prevenir distúrbios da córnea.

A dose recomendada e a frequência da administração de Alluzience não devem ser excedidas.

Os doentes tratados com a dose recomendada podem apresentar fraqueza muscular exagerada.

É necessário tomar cuidado quando o Alluzience é utilizado na presença de inflamação no local ou nos locais de injeção propostos ou quando o(s) músculo(s)-alvo exibe(m) fraqueza excessiva ou atrofia. Foram reportados casos de atrofia muscular após o uso de toxina botulínica (ver secção 4.8).

Tal como todas as injeções intramusculares, o tratamento com Alluzience não é recomendado em doentes que tenham um tempo de hemorragia prolongado.

Cada frasco de Alluzience deve ser utilizado para tratar um único doente numa única sessão.

Qualquer excesso de produto não utilizado deve ser eliminado conforme especificado na Secção 6.6. Deverão ser tomadas precauções específicas para a inativação e eliminação do resto de solução não utilizada (ver Secção 6.6).

Formação de anticorpos

Injeções com intervalos mais frequentes ou com doses mais elevadas podem aumentar o risco de formação de anticorpos neutralizadores da toxina botulínica. Clinicamente, a formação de anticorpos neutralizadores pode reduzir a eficácia de tratamentos posteriores.

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser registados de forma clara o nome e o número de lote do medicamento administrado.

Teor em sódio:

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco de 125U, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tratamento concomitante de Alluzience com aminoglicosídeos ou com outros agentes que interfiram com a transmissão neuromuscular (por exemplo, agentes tipo

curare) deve ser feito sempre com precaução, uma vez que o efeito da toxina botulínica pode ser potenciado.

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem apenas dados limitados sobre a utilização de toxina botulínica A em mulheres grávidas. Os estudos em animais não revelaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver Secção 5.3). Como medida de precaução, o Alluzience não deve ser usado durante a gravidez.

Amamentação

Não se sabe se o Alluzience é excretado no leite humano. O Alluzience não deve ser utilizado durante o aleitamento.

Fertilidade

Não existem dados clínicos da utilização de Alluzience sobre a fertilidade. Não existe evidência de efeito direto de Alluzience sobre a fertilidade em estudos com animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Alluzience sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Existe um risco potencial de fraqueza muscular localizada ou perturbações visuais associadas à utilização deste medicamento, que podem prejudicar temporariamente a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A maioria das reações adversas notificadas com Alluzience em ensaios clínicos foram de intensidade ligeira a moderada e reversíveis. As reações adversas notificadas mais frequentes foram dores de cabeça e reações no local da injeção. A incidência de reações adversas tendeu a diminuir com a repetição dos tratamentos.

Muito raramente, foram notificados efeitos adversos relacionados com a disseminação do efeito da toxina para locais distantes do local da injeção com toxina botulínica (fraqueza muscular excessiva, disfagia, pneumonia por aspiração com desfecho fatal em alguns casos) (ver secção 4.4).

As reações adversas são apresentadas a partir de ensaios principais com Alluzience controlados com placebo e também dos estudos principais controlados com placebo realizados com a formulação em pó da mesma substância ativa e organizadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (SOC) segundo a base de dados MedDRA (Tabela 1).

Resumo tabelado das reações adversas

A frequência de efeitos indesejáveis é classificada da seguinte forma:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações Adversas Medicamentosas Observadas em Ensaios Clínicos

Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes Cefaleia Frequentes Paresia facial* Pouco frequentes Tonturas*
Afeções oculares	Frequentes Ptose da pálpebra, edema da pálpebra, ptose da sobrelanceira, olho seco, aumento do lacrimejo, astenopia*, contração muscular (contração dos músculos à volta do olho)* Pouco frequentes Espasmo da pálpebra, distúrbio visual*, visão desfocada*, diplopia* Raros Perturbação do movimento ocular*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Reações no local de injeção (hematoma periorbital, hematoma, nódoa negra, dor, parestesia, eritema, inchaço, prurido, edema*, erupção cutânea*, irritação*, desconforto*, picadas*), astenia*, fadiga*, doença tipo gripal*
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes Hipersensibilidade (alergia ocular, hipersensibilidade, erupção cutânea)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes Erupção cutânea*, prurido* Raros Urticária*

* reações adversas medicamentosas adicionais observadas apenas com formulação em pó da mesma substância ativa em ensaios clínicos

Experiência pós comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa medicamentosa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Hipoestesia	Desconhecida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Atrofia muscular	Desconhecida

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-

risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Doses excessivas de toxina botulínica podem originar fraqueza neuromuscular com diversos sintomas. Pode ser necessário suporte respiratório quando doses excessivas provocam paralisia dos músculos respiratórios. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a sintomas de fraqueza muscular excessiva ou de paralisia muscular. Poderá ser necessário tratamento sintomático.

Os sintomas de sobredosagem podem não estar presentes imediatamente a seguir à injeção.

Deve considerar-se o internamento hospitalar de doentes que apresentem sintomas de sobredosagem por toxina botulínica (por exemplo, uma combinação de fraqueza muscular, ptose, diplopia, perturbações da deglutição e da fala, ou paresia dos músculos respiratórios).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros relaxantes musculares, agentes de ação periférica
Código ATC: M03AX01

Mecanismo de ação

O principal efeito farmacodinâmico da toxina botulínica A deve-se à desnervação química do músculo tratado, resultando numa diminuição mensurável do potencial de ação muscular composto, causando uma redução localizada da atividade muscular.

A toxina botulínica A é um relaxante muscular que enfraquece temporariamente a atividade muscular. Após a injeção, a toxina botulínica A atua bloqueando o transporte do neurotransmissor acetilcolina através da junção neuromuscular, localizada entre a extremidade do nervo e a fibra muscular. O modo de ação envolve quatro fases principais, que devem funcionar corretamente para que a atividade ocorra. A ação resulta na interrupção da contração muscular dos músculos alvo. O efeito dura por períodos sustentados até que a junção recupere e a atividade muscular retorne.

Eficácia clínica e segurança

Uma pool total de 372 doentes com linhas glabulares moderadas a graves foram tratados em dois ensaios principais, 250 doentes com a dose recomendada de 50 unidades Speywood e 122 doentes com placebo.

A maioria dos doentes relatou subjetivamente um efeito em 2 a 3 dias, incluindo 23% dos doentes em 1 dia.

A proporção de respondedores pela avaliação do investigador foi estatística e significativamente superior nos doentes de Alluzience um mês após a injeção em comparação com o placebo (objetivo primário), bem como em todos os outros pontos temporais desde os 8 dias aos 6 meses (Tabela 2).

Tabela 2: Avaliação pelo Investigador ao vivo em Franzimento Máximo – Taxa de Respondedores (%) em diferentes pontos temporais

Visita após a injeção	Alluzience (N=250)	Placebo (N=122)
8 dias	80,0%	2,5 %
1 mês	87,6%	2,5%
2 meses	76,8%	1,7%
3 meses	57,6 %	1,7%
4 meses	36,3 %	1,8%
5 meses	17,5 %	0,9%
6 meses	10,0 %	0,9%

Nota: Um respondedor é definido como tendo um grau de gravidade moderado ou grave no início do estudo e nenhum grau de gravidade ou um grau leve numa determinada visita.

A taxa de respondedores, o objetivo de eficácia primário ao Dia 29, foi estatística e significativamente diferente do placebo ($p < 0,0001$). As taxas de respondedores em outros momentos foram nominalmente diferentes do placebo (valores de p variando de $\leq 0,0001$ a $0,0008$).

A proporção de respondedores de acordo com a autoavaliação do doente foi superior nos doentes tratados com Alluzience em comparação com o placebo em todos os pontos temporais desde os 8 dias aos 6 meses (Tabela 3).

Tabela 3: Autoavaliação do Doente – Taxa de Respondedores (%) em diferentes momentos

Visita após a injeção	Alluzience (N=250)	Placebo (N=122)
8 dias	66,0%	4,9%
1 mês	76,8%	5,7%
2 meses	72,4%	2,5%
3 meses	48,8%	3,4%
4 meses	32,7%	4,3%
5 meses	23,1%	4,3%
6 meses	15,1%	2,6%

Nota: Um respondedor é definido como tendo um grau de gravidade moderado ou grave no início do estudo e nenhum grau de gravidade ou um grau leve numa determinada visita.

As taxas de respondedores foram nominalmente diferentes do placebo com $p \leq 0,0001$ em todos os pontos temporais

O nível de satisfação dos doentes 1 mês após a injeção mostrou que 85,2% dos doentes que receberam Alluzience estavam satisfeitos ou muito satisfeitos em comparação com 9% dos doentes que receberam placebo.

A melhoria estética e psicológica foi observada utilizando escalas Face-Q. Para a escala geral de aparência facial (que incorpora classificações pelo indivíduo quanto ao equilíbrio facial, aparência ao final do dia, frescura facial, aparência descansada, aparência ao acordar e aparência sob luzes brilhantes) e a escala de bem-estar psicológico (que incorpora classificações pelo indivíduo sobre sentir-se bem, auto-aceitação, conforto consigo mesmo, gostar de si próprio, sentir-se feliz, sentir-se atraente e sentir-se confiante), um mês após a injeção, os indivíduos tratados com Alluzience apresentaram melhoria na pontuação de cada uma destas escalas em comparação com os indivíduos que foram tratados com placebo (p nominal $<0,0001$).

Um total de 595 doentes receberam até 5 ciclos de tratamento com Alluzience num estudo aberto de fase III de longo prazo de 12 meses. A eficácia manteve-se ao longo do período de 12 meses, de acordo com a avaliação pelo investigador, avaliação pelo doente, satisfação do doente e questionários FACE-Q.

A proporção de respondedores ao franzimento máximo, determinada pelo investigador 1 mês após a injeção, manteve-se ao longo de ciclos de injeção repetidos (entre 82,2% e 87,8%). As proporções correspondentes aos 3 meses após a injeção variaram entre 45,3% e 56,8% ao longo dos 5 ciclos de tratamento.

Os doentes (595 no total) que receberam Alluzience durante um período de 12 meses foram testados quanto à formação de anticorpos. Nenhum doente apresentou resultado positivo quanto a anticorpos neutralizadores da toxina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não se espera a presença de Alluzience em níveis mensuráveis no sangue periférico após injeção IM na dose recomendada. Por conseguinte, não foram efetuados estudos farmacocinéticos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de reprodução realizados em ratos e coelhos, foi observada toxicidade materna grave associada a perdas de implantação com doses elevadas. Com doses correspondentes a 60 a 100 vezes a dose humana recomendada (50 unidades Speywood), não foi registada toxicidade embriofetal em coelhos e ratos, respetivamente. Não foram observados efeitos teratogénicos nestas espécies. Nos ratos, com doses elevadas, a fertilidade nos machos e fêmeas diminuiu devido a redução do acasalamento secundário a paralisia muscular.

Num estudo de toxicidade crónica realizado em ratos, não houve indicação de toxicidade sistémica com doses correspondentes a 75 vezes a dose humana recomendada (50 unidades Speywood), divididas igualmente entre os músculos glúteos direito e esquerdo.

Estudos de toxicidade aguda, toxicidade crónica e tolerância local no local de injeção não revelaram efeitos adversos locais ou sistémicos fora do habitual com níveis de doses clinicamente relevantes.

Avaliação de Risco Ambiental (ARA)

É improvável que o Alluzience represente um risco para o meio ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina

Sacarose

Cloreto de sódio

Polissorbato 80

Ácido clorídrico para ajuste de pH

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

1 ano.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Manter os frascos dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

Depois de retirar o frasco do frigorífico, recomenda-se que este atinja a temperatura ambiente.

Alluzience pode ser mantido a temperaturas até um máximo de 25°C por um período único de 12 horas quando não aberto e ao abrigo da luz. Alluzience deve ser rejeitado caso não seja utilizado nas 12 horas seguintes após ter sido retirado do frigorífico.

Depois de aberto o frasco, o produto deve ser usado imediatamente.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Natureza do recipiente/fecho

Frasco de vidro Tipo I, rolha de borracha butílica e selo de alumínio com tampa flip-off de polipropileno.

Conteúdo do recipiente

Cada frasco contém 125 unidades Speywood de complexo de toxina tipo A de Clostridium botulinum – hemaglutinina em 0,625 ml de solução.

Solução límpida e incolor.

Apresentações:

Embalagem individual:

Embalagem contendo 1 ou 2 frascos de Alluzience, 200 unidades Speywood/ml, solução injetável.

Embalagem múltipla:

Embalagem múltipla de 6 embalagens individuais, cada uma contendo 2 frascos de Alluzience, 200 unidades Speywood/ml, solução injetável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Imediatamente após o tratamento do doente, o Alluzience não utilizado que pode existir no frasco ou na seringa deve ser inativado com solução diluída de hipoclorito de sódio (1% de cloro disponível).

Derrames de Alluzience devem ser limpos com um pano absorvente embebido em solução diluída de hipoclorito.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

RECOMENDAÇÕES NO CASO DE OCORRÊNCIA DE ALGUM INCIDENTE DURANTE O MANUSEAMENTO DE TOXINA BOTULÍNICA

- Quaisquer derrames de produto devem ser limpos com material absorvente e seco
- As superfícies contaminadas devem ser limpas utilizando material absorvente impregnado com uma solução de hipoclorito de sódio (lixívia) e secas em seguida.
- Se se partir um frasco para injetáveis, proceda conforme indicado acima, recolhendo cuidadosamente os pedaços de vidro partido e limpando o produto, tendo cuidado para não se cortar.
- Se o produto entrar em contacto com a pele, lave a área afetada com uma solução de hipoclorito de sódio (lixívia) e depois enxague com água abundante.
- Se o produto entrar em contacto com os olhos, enxague com grandes quantidades de água ou lave com uma solução de lavagem oftálmica.
- Se o produto entrar em contacto com uma ferida, corte ou pele gretada, enxague muito bem com muita água e tome as devidas precauções médicas de acordo com a dose injetada.

Estas instruções de utilização, manuseamento e eliminação devem ser rigorosamente cumpridas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
França

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 03-05-2023 INFARMED

N.º de registo: 5818653 - 1 frasco para injetáveis contendo 125 unidades Speywood em solução injetável a 200 unidades Speywood/ml

N.º de registo: 5818661 - 2 frascos para injetáveis contendo 125 unidades Speywood em solução injetável a 200 unidades Speywood/ml

N.º de registo: 5843966 - 6 embalagens de 2 frascos para injetáveis (12 frascos) contendo 125 unidades Speywood em solução injetável a 200 unidades Speywood/ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 de agosto de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO