

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Letybo 50 enot prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 enot botulinskega toksina tipa A, ki ga proizvaja bakterija *Clostridium botulinum*.

Po rekonstituciji 0,1 ml raztopine vsebuje 4 enote.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje
bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Letybo je indicirano za začasno izboljšanje videza zmerno do močno izraženih navpičnih gub med obrvmi, ki so pri odraslih, mlajših od 75 let, vidne pri najmočnejšem mrščenju (glabellarne gube), in sicer v primerih, v katerih ima močna izraženost obraznih gub pomemben psihološki vpliv.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Letybo lahko dajejo samo zdravniki, ki so ustrezno usposobljeni in imajo strokovno znanje na področju tega zdravljenja in uporabe zahtevane opreme.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je skupno 20 enot, razdeljenih v pet injiciranj po 4 enote (0,1 ml): 2 injiciranj v vsako mišico *corrugator supercilii* in 1 injiciranje v mišico *procerus*.

Enote botulinskega toksina med posameznimi zdravili niso zamenljive.

Priporočeni odmerki se razlikujejo od odmerkov drugih zdravil z botulinskim toksinom.

Zdravljenje se ne sme izvajati pogosteje kot na vsake tri mesece.

Če se pri predhodnem zdravljenju ne pojavijo nobeni neželeni učinki, se lahko naslednje zdravljenje izvede z vsaj trimesečnim intervalom med posameznima zdravljenjema.

V primeru neuspešnega zdravljenja po enem mesecu od predhodnega, tj. če ne pride do znatnega izboljšanja glede na izhodišče, lahko upoštevate naslednja pristopa:

- analiza vzrokov za neuspeh, kot so injiciranje v napačne mišice, tehnika injiciranja, nastanek nevtralizirajočih protiteles proti toksinu, nezadosten odmerek;
- ponovna ocena ustreznosti zdravljenja z botulinskim toksinom tipa A.

Učinkovitost in varnost ponovnih injiciranj zdravila Letybo v obdobju, ki bi presegalo 12 mesecev nista bili ocenjeni.

Posebne populacije

Starejši

Za bolnike, starejše od 75 let, ni kliničnih podatkov za zdravilo Letybo. Posebno prilagajanje odmerka za uporabo pri bolnikih, starejših od 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Zdravilo Letybo ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

intramuskularna uporaba

Zdravilo Letybo se mora po rekonstituciji uporabiti le pri eni terapiji injiciranja oz. injiciranj na bolnika.

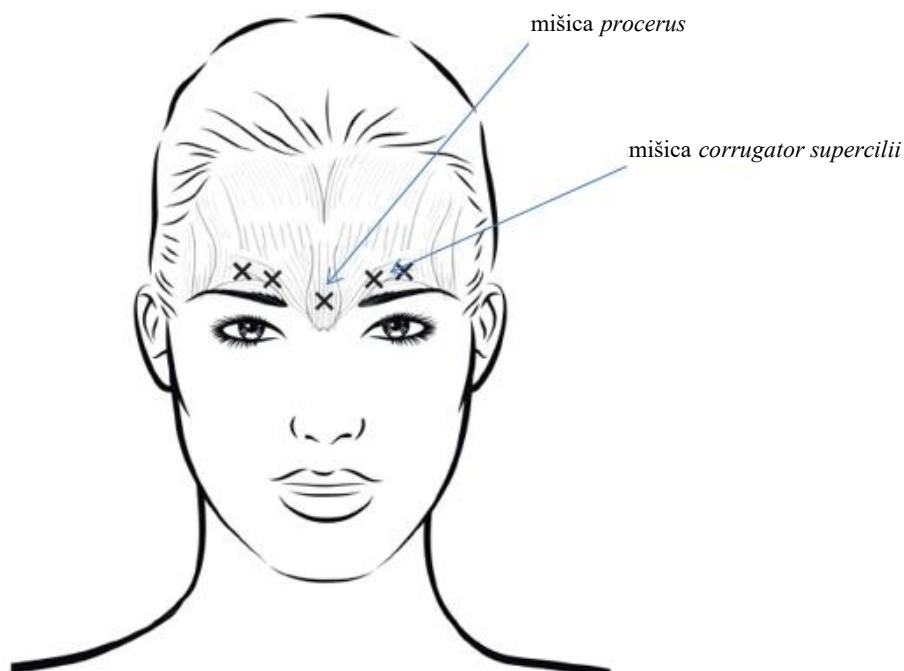
Za navodila glede redčenja, uporabe, ravnanja in odstranjevanja vial glejte poglavje 6.6.

Intramuskularna injiciranja se morajo izvesti s sterilno 1-mililitrsko inzulinsko ali tuberkulinsko brizgo, graduirano po 0,01 ml, z iglo, velikosti od 30 do 31 G.

0,5 ml ustrezno rekonstituirane raztopine potegnite v sterilno brizgo, morebitne zračne mehurčke v valju brizge pa iztisnite. Iglo, ki se je uporabila za rekonstitucijo zdravila, je treba odstraniti in pri dajanju zamenjati.

Paziti je treba, da se zdravilo Letybo ne injicira v krvno žilo.

Za zmanjšanje tveganja za zaplet z blefaroptozo se je treba izogibati injiciranjem blizu mišice *levator palpebrae superioris*, zlasti pri bolnikih z izrazitejšimi depresorji obrvi. Pri injiciranju v mesti posamezne mišice *corrugator supercilii* je treba prvo injiciranje izvesti tik nad medialnim robom obrvi. Drugo injiciranje se izvede približno 1 cm nad supraorbitalnim lokom (trdni rob kosti, ki ga je mogoče zatipati nad zgornjim delom zgornje očesne veke) v središčni liniji posamezne obrvi. Mesto injiciranja v mišico procerus je tik nad središčno linijo nosnega korena na mestu, na katerem se med medialnima koncema obrvi delajo vodoravne gube. Pri injiciranju v medialna konca mišice *corrugator supercilii* in središčni liniji obrvi morajo biti mesta injiciranja vsaj 1 cm od supraorbitalnega loka (trdni rob kosti, ki ga je mogoče zatipati nad zgornjim delom zgornje očesne veke).



Injiciranja je treba izvesti previdno, da ne pride do intravaskularnega injiciranja. Pred injiciranjem lahko pod orbitalni rob trdno položite palec ali kazalec, da preprečite iztekanje zdravila v ta predel. Igla mora biti usmerjena v superiorno in medialno smer.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Generalizirane motnje mišične aktivnosti (npr. miastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom, amiotrofična lateralna skleroza).
Prisotnost akutne okužbe ali vnetja na predvidenih mestih injiciranja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pred dajanjem zdravila Letybo je treba razumeti anatomijo mišic ter okoliških žilnih in živčnih struktur v glabelarnem predelu ter morebitne spremembe anatomije zaradi predhodnih kirurških posegov. Injiciranje v občutljive anatomske strukture se je treba izogibati.

Pri uporabi zdravila Letybo v primerih, v katerih se pri ciljni mišici kaže prekomerna oslabeledost ali atrofija, je potrebna previdnost.

Obstaja tveganje za ptozo očesne veke po zdravljenju; za navodila za dajanje, da zmanjšate to tveganje, glejte poglavje 4.2.

Dogodki, povezani s posegom

Po zdravljenju z drugimi botulinskimi toksini je zaradi tesnobe in/ali bolečine, povezane z iglo, prišlo do vazovagalnih odzivov, vključno s prehodno simptomatsko hipotenzijo in sinkopo.

Obstoječe živčno-mišične motnje

Pri bolnikih z neprepoznanimi živčno-mišičnimi motnjami lahko pri običajnih odmerkih botulinskega toksina tipa A obstaja povečano tveganje za klinično pomembne sistemske učinke, vključno s hudo disfagijo in oteženim dihanjem.

Preobčutljivostne reakcije

Po injiciranju botulinskega toksina lahko zelo redko pride do anafilaktične reakcije. Zato mora biti na voljo epinefrin (adrenalin) ali kakršni koli drugi ukrepi proti anafilaksiji.

Širjenje učinka toksina na lokalna ali oddaljena mesta

Pri botulinskem toksinu so zelo redko poročali o neželenih učinkih, ki so bili morda povezani s širjenjem toksina stran od mesta dajanja (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, zdravljenih s terapevtskimi odmerki, lahko pride do pretirane oslabeledosti mišic.

Težave s požiranjem in dihanjem so resne in se lahko končajo s smrtjo. Injiciranje zdravila Letybo ni priporočljivo pri bolnikih z anamnezo disfagije in aspiracije.

Po injiciranju zdravil z botulinskim toksinom so poročali o primerih iatrogeno povzročenega botulizma. Bolnikom je treba svetovati, naj v primeru kakršnih koli znakov ali simptomov, ki kažejo na širjenje učinka botulinskega toksina, ali v primeru motenj požiranja, govora ali dihanja poiščejo takojšnjo medicinsko pomoč (glejte poglavje 4.9).

Nastanek protiteles

Prepogosto ali prekomerno odmerjanje lahko poveča tveganje za nastanek protiteles. Zaradi nastanka protiteles je lahko zdravljenje z botulinskim toksinom tipa A neuspešno celo pri drugih indikacijah.

Motnje krvavitve

Ko se zdravilo Letybo uporablja pri bolnikih z motnjami krvavitve, je potrebna previdnost, ker lahko injiciranje povzroči nastanek podplutb.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pri tej indikaciji niso poročali o nobenem drugem klinično pomembnem medsebojnem delovanju.

Učinek botulinskega toksina lahko teoretično okrepijo aminoglikozidni antibiotiki, spektinomycin ali druga zdravila, ki motijo živčno-mišični prenos (npr. zdravila za živčno-mišično blokado).

Učinek dajanja različnih serotipov botulinskega nevrotoksina hkrati ali v obdobju nekaj mesecev dajanja med posameznimi serotipi ni znan. Dajanje drugega botulinskega toksina, preden se odpravijo učinki predhodno danega botulinskega toksina, lahko poslabša prekomerno živčno-mišično oslabelost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi botulinskega toksina tipa A pri nosečnicah. Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Letybo ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Letybo izloča v materino mleko. Uporaba zdravila Letybo med dojenjem ni priporočljiva.

Plodnost

Ni zadostnih podatkov o učinkih uporabe botulinskega toksina tipa A na plodnost pri ženskah v rodni dobi. Študije na samcih in samicah podgan so pokazale zmanjšano plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev se niso izvedle. Vendar so bili botulinski toksini tipa A povezani z astenijo, oslabelostjo mišic, omotico in motnjo vida, ki lahko vplivajo na vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Letybo je bila ocenjena v treh ključnih kliničnih študijah 3. faze, pri čemer so vse vključevale del, nadzorovan s placebom (1. cikel), in dolgotrajni podaljšani del (2.–4. cikel), ki je trajal do eno leto in vključeval 1162 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Letybo. Poleg tega so na voljo podporni podatki iz 3. faze študije glabelarnih gub, ki se je izvedla v Koreji, in podatki, pridobljeni po začetku trženja.

Neželeni učinki so lahko povezani s preučevanim zdravilom (Letybo), postopkom injiciranja ali obojim. Na splošno se neželeni učinki pojavijo v prvih nekaj dneh po injiciranju in so prehodni. Večina poročenih neželenih učinkov je bila blage do zmerne resnosti. Najpogostejši (poročani pri vsaj 2 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Letybo v 1. ciklu) neželeni učinki zdravila v treh ključnih študijah zdravila Letybo za glabelarne gube so bili glavobol (1,7 % bolnikov), bolečina na mestu injiciranja (0,3 % bolnikov) ter ptoza očesne veke, blefarospazem, neprijeten občutek v glavi in podplutba (0,2 % bolnikov pri vsakem).

Z injiciranjem so bili povezani lokalizirana bolečina, vnetje, parestezija, hipestezija, občutljivost, oteklina/edem, eritem, lokalizirana okužba, krvavitev in/ali podplutba. Po injiciranju botulinskega toksina so poročali tudi o povišani telesni temperaturi in sindromu gripe (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Glede na klinične izkušnje so v nadaljevanju navedene informacije o pogostnosti neželenih učinkov. Kategorije pogostnosti so opredeljene tako: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Preglednica 1 Neželeni učinki, poročani pri kliničnih in postmarketinških študijah po dajanju zdravila Letybo

Klasifikacija glede na organske sisteme	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	nazofaringitis
	redki	oralni herpes, folikulitis*
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	neprijeten občutek v glavi*
	redki	migrena, omotica, parestezija, okvara vidnega polja, disartrijska
Očesne bolezni	občasni	ptoza očesne veke, blefarospazem, periorbitalni edem
	redki	konjunktivalna krvavitev,* suho oko, zamegljen vid, bolečina v očesu,* senzorična motnja očesne veke**
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	faringealna hipestezija
Bolezni prebavil	redki	zaprtje, navzea
Bolezni kože in podkožja	redki	ptoza obrvi, suha koža, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	Mefistov znak (lateralno privzdignjene obrvi)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcija na mestu injiciranja
	občasni	bolečina na mestu injiciranja, podplutba na mestu injiciranja, oteklina na mestu dajanja,* pruritus na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, pritisk na mestu injiciranja**
	redki	bolečina obraza,* gripi podobna bolezen, pireksija
Preiskave	redki	povišana koncentracija kalija v krvi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	podplutba, periorbitalni hematoma*

Opomba: Od 1162 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Letybo, je do redkih dogodkov prišlo le pri 1 udeležencu.

Ko je do dogodkov prišlo v kliničnih in postmarketinških študijah, se je za dodelitev pogostnosti uporabil „pristop najslabšega možnega primera“.

* Neželeni učinek na zdravilo pri postopku injiciranja. Upoštevajte, da se te informacije niso zbirale pri postmarketinški študiji v Koreji.

** Samo postmarketinška študija

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani z dajanjem

Neželeni učinki, povezani z dajanjem, o katerih so poročali po dajanju zdravila Letybo, so občasni dogodki, ko se obravnavajo posamično, oziroma so skupaj pogosti. Občasne reakcije na mestu injiciranja vključujejo bolečino, podplutbo, oteklino, pruritus, zatrdlino in pritisk. Dogodki na mestu injiciranja, do katerih pride redko, vključujejo bolečino in neprijeten občutek.

Tveganje za širjenje toksina stran od mesta dajanja

O neželenih učinkih, ki so bili morda povezani s širjenjem toksina stran od mesta dajanja, so pri botulinskem toksinu poročali zelo redko (npr. oslabelost mišic, disfagija, zaprtje ali aspiracijska pljučnica, ki je lahko smrtno nevarna) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja

Preveliko odmerjanje zdravila Letybo je odvisno od odmerka, mesta injiciranja in lastnosti pod njim ležečega tkiva.

Opazili niso nobenega primera sistemske toksičnosti, do katere bi prišlo zaradi nenamerne injiciranja botulinskega toksina tipa A. Prekomerni odmerki lahko povzročijo lokalno ali oddaljeno generalizirano in močno živčno-mišično paralizo. Poročali niso o nobenem primeru zaužitja botulinskega toksina tipa A.

Znaki prevelikega odmerjanja morda niso vidni takoj po injiciranju.

Obravnavanje prevelikega odmerjanja

Če pride do nenamerne injiciranja ali zaužitja oziroma obstaja sum na prevelik odmerek ali širjenje toksina, je potrebno zdravstveno spremljanje bolnika, če bi se pojavili znaki in simptomi splošne oslabelosti ali paralize mišic. Bolnike, pri katerih se kažejo simptomi zastrupitve z botulinskim toksinom tipa A (generalizirana oslabelost, ptoza, diplopija, motnje požiranja in govora ali pareza dihalnih mišic), je treba sprejeti v bolnišnico.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: mišični relaksanti, drugi periferno delujoči mišični relaksanti.

Oznaka ATC: M03AX01

Mehanizem delovanja

Nevrotoksin tipa A iz bakterije *Clostridium botulinum* blokira periferno sproščanje nevrotoksina acetilholina iz holinergičnih presinaptičnih živčnih končičev živčno-mišičnih stikov, in sicer s cepljenjem proteina SNAP-25, ki je nujen za uspešno kopičenje acetilholina v veziklih v živčnih končičih in njegovo sproščanje iz njih, kar povzroči mišično denervacijo in flakcidno paralizo.

Po injiciranju na začetku poteka hitro vezanje toksina z veliko afiniteto na določene receptorje na površini celic. Temu z receptorsko posredovano endocitozo sledi prenos toksina prek plazemske membrane. Na koncu se toksin s progresivnim zaviranjem sproščanja acetilholina sprosti v citosol. Klinični znaki se pokažejo v 2–3 dneh, največji učinek pa je viden v 4 tednih po injiciranju. Prvotno

stanje se običajno vzpostavi v 3–4 mesecih po injiciranju, ko živčni končiči znova vzbrstijo in se znova povežejo z motorično ploščico.

Klinični podatki

Varnost in učinkovitost zdravila Letybo se je preučevala v 3 ključnih dvojno slepih študijah 3. faze (BLESS I, BLESS II in BLESS III), v katerih se je skupno 955 bolnikov zdravilo z zdravilom Letybo, 317 bolnikov pa je prejelo placebo v 1 zdravljenju. Poleg tega so iz neslepega podaljšanega dela študij BLESS I in II za nadaljnjo 1–3 zdravljenja na voljo podatki za 854 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Letybo. Podporni podatki o glabelarnih gubah so na voljo iz klinično-razvojnega programa v Koreji, ki obsega študijo 3. faze (HG-11-01) s 137 bolniki in postmarketinško študijo (HG-13-02) z 815 bolniki.

Učinkovitost

V študijah BLESS I, BLESS II in BLESS III so imeli vsi bolniki v izhodišču zmerno (27 % bolnikov) ali močno (73 % bolnikov) izražene glabelarne gube pri najmočnejšem mrščenju. Zdravilo Letybo je pri odmerku 20 enot znatno zmanjšalo izrazitost glabelarnih gub, vidnih pri najmočnejšem mrščenju, v skladu z izmerjeno raziskovalčevo in bolnikovo oceno izraženosti glabelarnih gub po 4-točkovni lestvici ocene obraznih gub (ang. Facial Wrinkle Scale – FWS). Statistično pomembne stopnje odziva v korist zdravilu Letybo so bile opažene pri končni točki, pri kateri je bilo potrebno izboljšanje ocene FWS za 2 točki. Visoke stopnje odziva v korist zdravilu Letybo so se pokazale tudi pri upoštevanju klinično pomembnega odziva, opredeljenega kot dosežena ocena FWS 0 ali 1 (brez gub ali blaga izraženost), v skladu z raziskovalčevo oceno v 4. tednu (glejte preglednico 2).

Preglednica 2 Stopnja odziva od izhodišča do 4. tedna pri najmočnejšem mrščenju glede na lestvico ocene obraznih gub (FWS) v študijah BLESS I, BLESS II in BLESS III – celoten nabor za analizo

	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
Ocena glede na:	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
Stopnja odziva (n [%]): znižanje ocene FWS od zmerno ali močno izraženih gub do brez gub ali blage izraženosti (potrebno izboljšanje za 2 točki ali več)^a						
Raziskovalec	246 (46,5 %)*	0 (0 %)	78 (48,8 %)*	1 (1,9 %)	172 (64,7 %)*	0 (0,0 %)
IN bolnik	348 (65,8 %)*	1 (0,6 %)	120 (75,0 %)*	1 (1,9 %)	209 (78,6 %)*	1 (1,1 %)
Bolnik	290 (54,8 %)*	0 (0 %)	83 (51,9 %)*	1 (1,9 %)	183 (68,8 %)*	0 (0,0 %)
Stopnja odziva (%): znižanje ocene FWS od zmerno ali močno izraženih gub do brez gub ali blage izraženosti^b						
Raziskovalec	393 (74,3 %)*	3 (1,7 %)	136 (85,0 %)*	2 (3,8 %)	218 (82,0 %)*	1 (1,1 %)

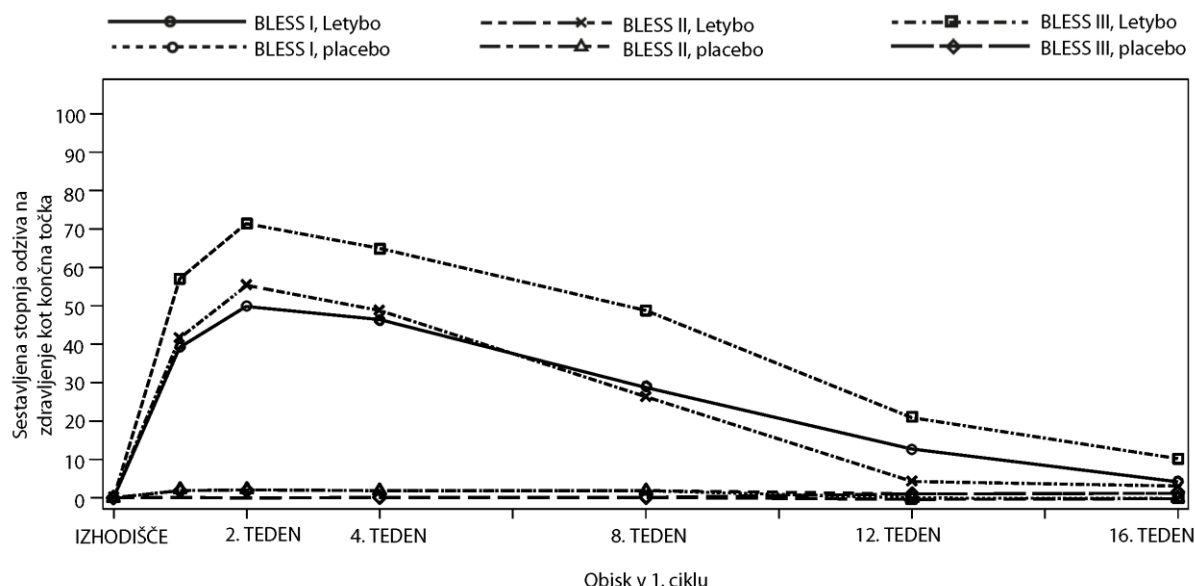
* p-vrednost < 0,001 pri Cochran–Mantel–Haenszelovem testu za razliko med zdravilom Letybo in placebo; N: število randomiziranih bolnikov, n: število odzivnih bolnikov

^a Primarna končna točka učinkovitosti

^b Post-hoc analiza

Pri skupno 38,3 % udeležencev, zdravljenih z zdravilom Letybo, se je po raziskovalčevi oceni v 4. tednu pokazalo izboljšanje pri izraženosti gub za 3 točke, in sicer z izhodiščne vrednosti močno izraženih gub (ocena FWS 3) na brez gub (ocena FWS 0).

Izboljšanje pri glabelarnih gubah (glede na izboljšanje z znižanjem ocene FWS za 2 točki ali več pri najmočnejšem mrščenju po oceni tako udeleženca kot tudi raziskovalca) se je začelo v enem tednu po injiciranju, največji učinek pa se je dosegel v drugem tednu po injiciranju. Lahko se šteje, da učinek traja med 12 in 16 tednov (glejte sliko 1).



Slika 1 Časovni potek stopnje odziva (potrebno izboljšanje ocene FWS za 2 točki ali več po oceni tako udeleženca kot tudi raziskovalca) v 1. ciklu za aktivno zdravljenje v primerjavi s placebom v ključnih študijah BLESS

Pokazati je bilo mogoče, da je bila stopnja odziva z znižanjem ocene FWS v mirovanju za 1 točko ali več statistično pomembno višja v skupini z zdravilom Letybo v primerjavi s skupino s placebom: štiri tedne po injiciranju so raziskovalci ocenili, da je do izboljšanja ocene FWS v mirovanju za 1 točko ali več (p-vrednost za razlike med zdravljenji je bila $< 0,001$ za vse študije) v študiji BLESS I prišlo pri 63,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Letybo, in 15,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v študiji BLESS II pri 59,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Letybo, in 5,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo, in v študiji BLESS III pri 61,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Letybo, in 9,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Podatki iz dolgotrajnega odprtega zdravljenja s ponavljajočim se odmerkom so potrdili, da so stopnje odziva po drugem, tretjem in četrtem zdravljenju z zdravilom Letybo v obdobju enega leta študije ostale visoke, čeprav so cikli ponovnega zdravljenja glede na zasnovo študije vključevali nekoliko pristranskosti za neodzivnost.

Glede na novo razvito modificirano lestvico ocene kakovosti življenja Skindex-16 za glabelarne gube je več kot 85 % bolnikov, ki so začeli sodelovati v študijah, v izhodišču poročalo o zmernem ali hudem negativnem psihološkem vplivu glabelarnih gub, približno 15 % bolnikov pa je poročalo o blagem vplivu.

Glede na meritve po modificirani lestvici ocene kakovosti življenja Skindex-16 za glabelarne gube je bilo jasno izboljšanje psihološkega vpliva opaženo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Letybo, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo.

Zabeležene so bile splošne lepotne koristi rezultata, o katerih so poročali bolniki, in visoke stopnje zadovoljstva z rezultatom.

Med dvojno slepim zdravljenjem v študijah BLESS I, BLESS II in BLESS III je pri 33 (3,5 %) bolnikih prišlo do neželenih dogodkov, ki so se pojavili med zdravljenjem in ki so se šteli kot vsaj morda povezani z zdravilom Letybo, pri 8 (2,5 %) bolnikih pa je prišlo do neželenih dogodkov, ki so se pojavili med zdravljenjem in ki so se šteli kot vsaj morda povezani s placebom. Med odprtim zdravljenjem je pri 46 (5,4 %) bolnikih prišlo do neželenih dogodkov, ki so se pojavili med zdravljenjem in ki so se šteli kot vsaj morda povezani z zdravljenjem z zdravilom Letybo (vključno pri največ 3 ciklih zdravljenja). Noben od teh povezanih neželenih dogodkov se ni štel za resnega. Rezultati so bili dosledni s podpornimi podatki o glabelarnih gubah iz študije 3. faze HG-11-01.

V študijah BLESS I, BLESS II in BLESS III je bil nastanek protiteles ocenjen pred vsakim zdravljenjem, 4 tedne po vsakem zdravljenju in na končnem obisku v študiji. Po dajanju zdravila Letybo niso pri nobenem bolniku zaznali nevtralizirajočih protiteles.

Podatki, pridobljeni po začetku trženja

Podatki, pridobljeni po začetku trženja, vključno s podatki iz postmarketinške študije glabelarnih gub (HG-13-02) pri 815 bolnikih, so dosledni s podatki, opaženimi v kliničnih študijah.

Starejši

V študijah BLESS I, BLESS II in BLESS III je bilo skupno 152 /1272 (11,91 %) bolnikov pri preseganju starih 65 let ali več. Noben bolnik ni bil starejši od 75 let. Sestavljena stopnja odziva v 4. tednu (primarna končna točka) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Letybo, je bila v študijah BLESS I, BLESS II in BLESS III skupno nižja pri bolnikih, starih 65 let ali več (46/118; 39,0 %), kot pri bolnikih, mlajših od 65 let (450/839; 53,6 %). Pri skupnih stopnjah bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih dogodkov, ki so se pojavili med zdravljenjem in ki so se šteli kot povezani z dvojno slepim zdravljenjem z zdravilom Letybo, v 3 študijah skupno ni bilo velikih razlik (3,7 % pri bolnikih, mlajših od 65 let, in 1,7 % pri bolnikih, starih 65 let ali več, ko so se šteli neželeni dogodki, ki so se pojavili med zdravljenjem in ki so bili povezani z zdravilom in/ali postopkom injiciranja).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Letybo za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje gub, ki jih inducirajo mišice (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ne pričakuje se, da bi bil botulinski toksin tipa A po intramuskularnem injiciranju priporočenega odmerka 20 enot v periferni krvi prisoten na ravneh, ki jih je mogoče izmeriti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočem se odmerku s tedenskimi ali mesečnimi intramuskularnimi injiciranjem toksina BoNT/A-DP pri podganah so pokazale od odmerka odvisno paralizo mišice, v katero se je izvedlo injiciranje. To je povzročilo zmanjšanje gibanja, zaužitja hrane, telesne mase in ravni kreatinina zaradi mišične atrofije, ki se šteje za posledico mišične paralize in zmanjšanja gibčnosti živali. Pri odmerkih do 15 enot/kg niso zabeležili nobenih drugih hudih neželenih lokalnih ali sistemskih učinkov, ki bi bili toksikološko pomembni.

V študiji embrio-fetalnega razvoja z dnevnimi intramuskularnimi injiciranjem toksina BoNT/A-DP do 8 enot/kg od 5. do 16. dne brejosti pri podganah so pri samicah opazili mišično paralizo, odvisno od odmerka, zaradi katere je prišlo do mišične atrofije, zmanjšanja telesne mase in umazanega perinealnega predela. Zaznani sta bili zapoznela osifikacija in zmanjšana telesna masa ploda (≥ 20 %), vendar brez malformacij, ki sta se obravnavali kot sekundarni posledici toksičnosti pri materi v skladu z izkušnjami, pridobljenimi z drugimi zdravili, ki vsebujejo botulinski toksin tipa A. Učinki na razvoj v perinatalnem/postnatalnem obdobju se niso ocenili.

Pri podganah so pri drugih zdravilih, ki vsebujejo botulinski toksin tipa A, pri velikih odmerkih opazili okvaro plodnosti pri samcih in samicah.

Študije genotoksičnosti, antigenosti, kancerogenosti ali plodnosti se s toksinom BoNT/A-DP niso izvedle.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

humani albumin
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
3 leta.

Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja pripravljene raztopine in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C).
Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna 5-mililitrska steklena viala (steklo tipa 1) z zamaškom (klorobutilna guma) in pečatom zaščitne zaporkе (aluminij).

Pakiranja z 1 vialo ali 2 vialama.
Skupno pakiranje z 2 vialama (2 pakiranja po 1).
Skupno pakiranje s 6 vialami (6 pakiranj po 1).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za uporabo, rokovanje in odstranjevanje je treba dosledno upoštevati.
Rekonstitucijo je treba izvesti v skladu s pravili dobre prakse, zlasti glede asepse.

Kot redčilo za rekonstitucijo zdravila Letybo je treba uporabiti 1,25 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Dobra praksa je, da vsebino vial rekonstituirate in brizgo pripravite nad papirnatimi brisačami s plastično prevleko, da se ujame morebitna razlita tekočina. V brizgo potegnite raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ki ga morate nežno injicirati v vialo, da ne pride do penjenja/nastanka mehurčkov ali močnega mešanja, kar lahko povzroči denaturacijo. Če vakuum ne

povleče topila v vialo, je treba vialo zavreči. Rekonstituirano zdravilo Letybo je bistra, brezbarvna raztopina, ki je praktično brez delcev. Pred uporabo je treba vialo vizualno pregledati in se prepričati, da v zdravilu ni tujkov.

Zdravilo Letybo se ne sme uporabiti, če je rekonstituirana raztopina videti motna ali vsebuje delce.

Raztopino za injiciranje, ki se je shranjevala več kot 24 ur, je treba zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Postopek za varno odstranjevanje uporabljenih vial, brizg in materialov

Za varno odstranjevanje je treba nerekonstituirano zdravilo Letybo v viali rekonstituirati z majhno količino vode, nato pa avtoklavirati. Prazne vialo, vialo s preostalo raztopino, brizgo ali razlito tekočino je treba avtoklavirati. Lahko pa se preostalo zdravilo Letybo inaktivira z razredčeno raztopino natrijevega hidroksida (0,1 N NaOH) ali razredčeno raztopino natrijevega hipoklorita (0,5 % ali 1 % NaOCl).

Po inaktivaciji se uporabljene vialo, brizgo in material ne smejo izprazniti ter se morajo odvreči v ustrezne vsebnike in odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

Priporočila, če bi med rokovanjem z botulinskim toksinom prišlo do nesreče

- Razlito zdravilo je treba pobrisati: za prašek uporabite vpojen material, prepojen z raztopino natrijevega hipoklorita, za rekonstituirano zdravilo pa suh, vpojen material.
- Kontaminirane površine je treba očistiti z vpojnim materialom, prepojenim z raztopino natrijevega hipoklorita, nato pa osušiti.
- Če se viala razbije, upoštevajte zgornji postopek ter previdno poberite delčke zlomljenega stekla in pobrišite zdravilo, pri čemer pazite, da se ne urežete.
- Če zdravilo pride v stik s kožo, zadevni predel umijte z raztopino natrijevega hipoklorita, nato pa izperite z veliko vode.
- Če zdravilo pride v stik z očmi, jih izperite z veliko vode ali oftalmološko raztopino za izpiranje oči.
- Če zdravilo pride v stik z rano, ureznino ali razpokano kožo, jo izperite z veliko vode in upoštevajte ustrezne korake za medicinsko obravnavo glede na injicirani odmerek.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Avstrija
Tel: (+43) 2262 684 68 - 0
Faks: (+43) 2262 684 68 - 165
e-pošta: office@croma.at

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03073/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 2. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01. 12. 2025