

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Letybo 50 jednotiek prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 50 jednotiek botulotoxínu typu A, ktorý produkuje baktéria *Clostridium botulinum*.

Po rekonštitúcii obsahuje každý 0,1 ml roztoku 4 jednotky.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Letybo je indikovaný dospelým vo veku do 75 rokov na dočasné zlepšenie vzhľadu stredne hlbokých až hlbokých vertikálnych vrások medzi obočím, ktoré sú viditeľné pri maximálnom zamračení (glabélarne vrásky), ak má hĺbka tvárových vrások významný psychologický vplyv na pacienta.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Letybo majú podávať iba lekári s príslušnou kvalifikáciou a skúsenosťami s touto liečbou a s používaním potrebného vybavenia.

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie je celkovo 20 jednotiek rozdelených na päť injekcií, pričom každá obsahuje 4 jednotky (0,1 ml): 2 injekcie do každého svalu *corrugator supercilii* a 1 injekcia do svalu *procerus*.

Jednotky botulotoxínu nie sú medzi jednotlivými liekmi zameniteľné.

Odporúčané dávkovanie sa líši od iných prípravkov s botulotoxínom.

Interval medzi liečbami nemá byť kratší ako každé tri mesiace.

Ak sa po liečbe neobjavia žiadne nežiaduce účinky, môže sa uskutočniť ďalšia liečba, pričom je potrebné dodržať medzi liečbami minimálne trojmesačný interval.

V prípade zlyhania liečby, t. j. žiadne významné zlepšenie oproti východiskovému stavu mesiac po predchádzajúcej liečbe, sa môžu zvažovať tieto postupy:

- analýza príčin zlyhania, napr. injekčné podanie do nesprávnych svalov, injekčná technika, tvorba protilátok neutralizujúcich toxín, nedostatočná dávka,
- prehodnotenie vhodnosti liečby botulotoxínom typu A.

Účinnosť a bezpečnosť opakovaných injekcií lieku Letybo podávaných dlhšie ako 12 mesiacov sa nehodnotila.

Osobitné populácie

Starší pacienti

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje pre Letybo v prípade pacientov starších ako 75 rokov. Nie je potrebná špecifická úprava dávky u starších pacientov vo veku nad 65 rokov (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Použitie Letyba sa netýka pediatrickej populácie (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Intramuskulárne použitie.

Letybo sa po rekonštitúcii musí použiť podaním injekcie/injekcií v rámci jednej liečby jednému pacientovi.

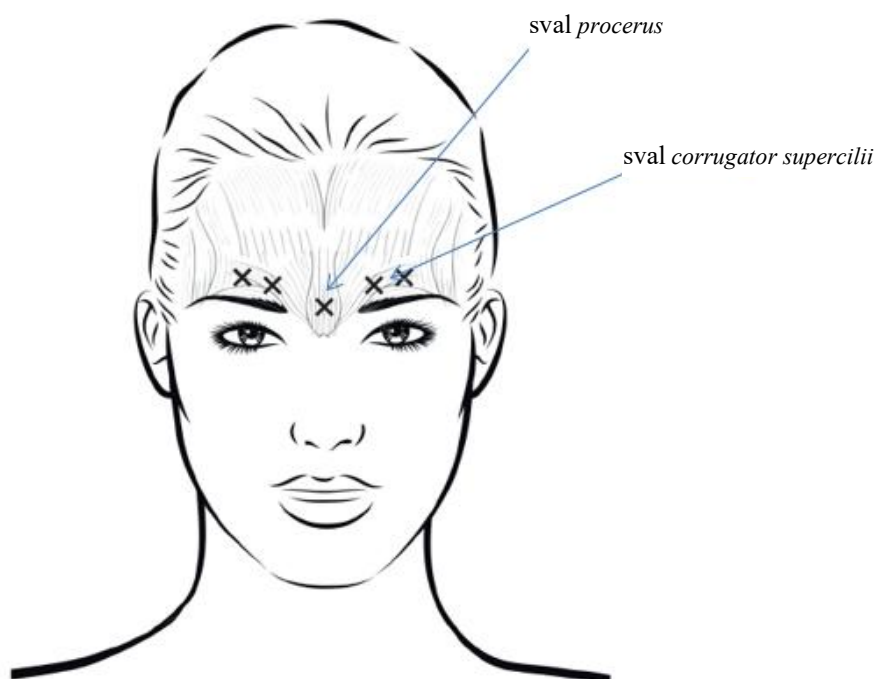
Pokyny na riedenie, používanie injekčných liekoviek, zaobchádzanie s nimi a ich likvidáciu, pozri časť 6.6.

Intramuskulárne injekcie sa majú podávať pomocou sterilnej inzulínovej alebo tuberkulínovej striekačky s objemom 1 ml s 0,01 ml stupnicou a ihlou s veľkosťou od 30 do 31 G.

Do sterilnej striekačky sa má natiahnuť objem 0,5 ml správne rekonstituovaného roztoku a je potrebné odstrániť všetky vzduchové bubliny z valca striekačky. Ihla použitá na rekonštitúciu lieku sa má odstrániť a na podanie lieku sa má použiť nová.

Je potrebné postupovať opatrne a zabezpečiť, aby sa liek Letybo nepodal injekčne do krvnej cievy.

Na zníženie rizika blefaroptózy je potrebné zabrániť podaniu injekcií v blízkosti svalu *levator palpebrae superioris*, a to najmä u pacientov s veľkými komplexmi sťahovača obočia. Keď podávate injekciu na dve miesta do každého svalu *corrugator supercilii*, prvá injekcia sa má podať priamo nad mediálny okraj obočia. Druhá injekcia sa aplikuje približne 1 cm nad nadočnicový oblúk (pevné kostné hranice hmatateľné nad hornou časťou horného očného viečka), kde sa stretávajú stredové čiary obočia. Miesto aplikácie injekcie do svalu *procerus* je bezprostredne nad stredovou čiarou koreňa nosa, kde sa medzi mediálnymi okrajmi obočia tvoria horizontálne vrásky. Pri aplikácii injekcie do mediálnych okrajov svalov *corrugator supercilii* a v mieste stredových čiar obočia sa injekcia má aplikovať minimálne 1 cm od nadočnicového oblúka (pevné kostné hranice hmatateľné nad hornou časťou horného očného viečka).



Injekcie sa majú aplikovať opatrne, aby nedošlo k intravaskulárnemu podaniu injekcie. Pred podaním injekcie sa môže palcom alebo ukazovákom pevne zatlačiť pod okraj očnej jamky, aby sa zabránilo efúzii lieku do tejto oblasti. Smer ihly má byť superiórny a mediálny.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Generalizované poruchy svalovej činnosti (napr. myasténia gravis, Lambertov-Eatonov syndróm, amyotrofická laterálna skleróza).
Prítomnosť akútnej infekcie alebo zápalu v navrhovaných miestach podania injekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pred podaním lieku Letybo je potrebné poznať anatómiu svalov a štruktúru okolitých ciev a nervov v glabélárnej oblasti a oboznámiť sa s akýmikoľvek zmenami anatómie z dôvodu predchádzajúcich chirurgických zákrokov. Je potrebné vyhnúť sa aplikácii injekcie do zraniteľných anatomických štruktúr.

V prípade cieľových svalov so známami nadmernej slabosti alebo atrofie sa má Letybo používať opatrne.

Existuje riziko ptózy očného viečka po liečbe. Pozri časť 4.2, v ktorej sú uvedené pokyny, ako pri podaní minimalizovať riziko.

Udalosti súvisiace so zákrokom

Bolesť a/alebo úzkosť súvisiace s injekčnou ihlou viedli k vazovagálnym reakciám vrátane prechodnej symptomatickej hypotenzie a synkopy po liečbe inými botulotoxínmi.

Existujúce neuromuskulárne poruchy

Pacienti s nerozpoznanými neuromuskulárnymi poruchami môžu mať zvýšené riziko klinicky významných systémových účinkov vrátane závažnej dysfágie a respiračného postihnutia pri štandardných dávkach botulotoxínu typu A.

Reakcie z precitlivosti

Veľmi zriedkavo sa po injekcii botulotoxínu môže vyskytnúť anafylaktická reakcia. Je potrebné zabezpečiť dostupnosť epinefrínu (adrenalinu) alebo iných opatrení na liečbu anafylaxie.

Lokálne a vzdialené šírenie účinkov toxínu

Veľmi zriedkavo boli hlásené nežiaduce reakcie, ktoré pravdepodobne súviseli s rozšírením toxínu do miest vzdialených od miesta podania botulotoxínu (pozri časť 4.8). Pacienti liečení terapeutickými dávkami môžu pociťovať nadmernú svalovú slabosť.

Sťažené prehĺtanie a dýchanie sú závažný stav, ktorý môže spôsobiť smrť. Neodporúča sa podávať injekcie s liekom Letybo pacientom s dysfágiou a aspiráciou v anamnéze.

Po podaní injekcie liekov obsahujúcich botulotoxín boli hlásené prípady iatrogénneho botulizmu. Pacienti majú byť poučení, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa vyskytnú akékoľvek príznaky alebo prejavy súvisiace s účinkami šírenia botulotoxínu alebo ak sa objavia problémy s prehĺtaním, rečou alebo dýchaním (pozri časť 4.9).

Tvorba protilátok

Príliš časté alebo príliš vysoké dávky môžu zvýšiť riziko tvorby protilátok. Tvorba protilátok môže viesť k zlyhaniu liečby botulotoxínom typu A, aj keď sa liek používa pri iných indikáciách.

Poruchy zrážanlivosti krvi

Pri pacientoch s poruchami zrážanlivosti krvi sa Letybo má používať opatrne, pretože injekcia môže spôsobiť podliatinu.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Žiadne iné klinicky významné interakcie neboli hlásené pre túto indikáciu.

Teoreticky môžu účinok botulotoxínu zosilniť aminoglykozidové antibiotiká, spektinomycín alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú neuromuskulárny prenos (napr. neuromuskulárne blokátory).

Účinok podania rôznych sérotypov botulínového neurotoxínu súčasne alebo v priebehu niekoľkých mesiacov je neznámy. Nadmerná neuromuskulárna slabosť sa môže zhoršiť po podaní iného botulotoxínu pred odznením účinkov predtým podaného botulotoxínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii primerané údaje o použití botulotoxínu typu A u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Letybo sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Letybo vylučuje do ľudského mlieka. Neodporúča sa používať Letybo počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii primerané údaje o účinkoch na fertilitu pri použití botulotoxínu typu A u žien vo fertilnom veku. Štúdie na samcoch a samiciach potkanov preukázali zhoršenie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyve na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Botulotoxín typu A sa však spája s asténiou, svalovou slabosťou, závratmi a poruchami zraku, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lieku Letybo sa hodnotila v troch pivotných klinických štúdiách fázy 3, pričom všetky zahŕňali placebom kontrolovanú časť (1. cyklus) a dlhodobé rozšírenie (2. – 4. cyklus), trvajúce do jedného roka a zahŕňajúce 1 162 pacientov, ktorí dostávali Letybo. Okrem toho sú dostupné podporné údaje zo štúdie fázy 3 s pacientmi s glabellárnymi vráskami, ktorá sa uskutočnila v Kórei, ako aj údaje po uvedení na trh.

Nežiaduce reakcie môžu súvisieť so skúšaným liekom (Letybo), injekčným podaním alebo s oboma. Nežiaduce účinky sa všeobecne vyskytujú v priebehu niekoľkých dní po injekcii a majú prechodný charakter. Väčšina hlásených nežiaducich účinkov bola mierne až stredne závažná. Najčastejšie (hlásené aspoň u dvoch pacientov liečených liekom Letybo v 1. cykle) nežiaduce reakcie na liek v troch pivotných štúdiách lieku Letybo pri liečbe glabellárných vrások boli bolesť hlavy (1,7 % pacientov), bolesť v mieste injekcie (0,3 % pacientov) a ptóza očného viečka, blefarospazmus, pocit nepohodlia v oblasti hlavy a kontúzia (každý u 0,2 % pacientov).

V súvislosti s podaním injekcie sa môže objaviť lokalizovaná bolesť, zápal, parestézia, hypestézia, citlivosť, opuch/edém, erytém, lokalizovaná infekcia, krvácanie a/alebo podliatina. Po injekciách botulotoxínu bola hlásená aj horúčka a chrípkový syndróm (pozri časť 4.4).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nižšie sa uvádzajú informácie o frekvencii výskytu nežiaducich účinkov na základe klinických skúseností. Kategórie frekvencií sú definované takto: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách a štúdiách po uvedení na trh po podaní lieku Letybo

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	menej časté	nazofaryngitída
	zriedkavé	herpes úst, folikulitída*
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
	menej časté	pocit nepohodlia v oblasti hlavy*
	zriedkavé	migréna, závrat, parestézia, defekt zorného poľa, dyzartria
Poruchy oka	menej časté	ptóza očného viečka, blefarospazmus, periorbitálny edém
	zriedkavé	krvácanie spojivky*, suché oko, rozmazané videnie, bolesť oka*, senzorická porucha očného viečka**
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	faryngálna hypestézia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zriedkavé	zápcha, nevoľnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	zriedkavé	ptóza obočia, suchá koža, žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	Prejavy Mefista (laterálne zdvihnutie obočia)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	reakcia v mieste injekcie
	menej časté	bolesť v mieste injekcie, podliatina v mieste injekcie, opuch v mieste podania*, pruritus v mieste injekcie, zdurení v mieste injekcie, tlak v mieste injekcie**
	zriedkavé	bolesť tváre*, ochorenie podobné chrípke, pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zriedkavé	zvýšený draslík v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	menej časté	kontúzia, periorbitálny hematóm*

Poznámka: Z 1 162 pacientov liečených liekom Letybo sa zriedkavé udalosti vyskytli len u 1 účastníka.

Na priradenie frekvencie výskytu udalostí v klinických štúdiách a štúdiách po uvedení na trh sa použil prístup založený na „možnosti najnepriaznivejšieho vývoja“.

* nežiaduci účinok lieku po podaní injekcie. Poznámka: tieto informácie sa v rámci kórejskej štúdie po uvedení na trh nezískavali.

** len štúdia po uvedení na trh

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s podaním injekcie

Nežiaduce účinky súvisiace s podaním injekcie, ktoré boli hlásené po podaní lieku Letybo, sa individuálne vyskytujú menej často, a v prípade uvádzania týchto účinkov spoločne sa vyskytujú často. Menej časté reakcie v mieste injekcie zahŕňajú bolesť, podliatinu, opuch, pruritus, zdurení a tlak. Zriedkavé udalosti v mieste injekcie zahŕňajú bolesť a pocit nepohodlia.

Riziko rozšírenia toxínu ďalej od miesta podania

Veľmi zriedkavo boli pri použití botulotoxínu hlásené nežiaduce reakcie, ktoré by mohli súvisieť s rozšírením toxínu ďalej od miesta podania (napr. svalová slabosť, dysfágia, zápcha alebo aspiračná pneumónia, ktorá môže byť smrteľná) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania

Predávkovanie liekom Letybo závisí od dávky, miesta podania injekcie a základných vlastností tkaniva.

Nepozorovali sa žiadne prípady systémovej toxicity v dôsledku náhodnej podania injekcie botulotoxínu typu A. Nadmerné dávky môžu spôsobiť lokálnu alebo vzdialenú generalizovanú a závažnú neuromuskulárnu paralýzu. Neboli hlásené žiadne prípady perorálneho užitia botulotoxínu typu A.

Prejavy predávkovania nemusia byť zjavné ihneď po injekčnom podaní lieku.

Postup v prípade predávkovania

Ak dôjde k náhodnému podaniu injekcie alebo požitíu alebo existuje podozrenie na predávkovanie alebo šírenie toxínu, pacient má byť monitorovaný lekárom ohľadom príznakov a prejavov celkovej slabosti alebo svalovej paralýzy. Ak sa u pacienta objavia príznaky intoxikácie botulotoxínom typu A (celková slabosť, ptóza, diplopia, poruchy prehltania a reči alebo paréza respiračných svalov), má sa zväžiť hospitalizácia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Myorelaxanciá, periférne pôsobiace myorelaxanciá, iné periférne pôsobiace myorelaxanciá.
ATC kód: M03AX01

Mechanizmus účinku

Neurotoxín typu A, ktorý produkuje baktéria *Clostridium botulinum*, blokuje periférne uvoľňovanie neurotransmitera acetylcholínu v presynaptických cholinergických nervových zakončeníach neuromuskulárnych spojení štiepením proteínu SNAP-25, ktorý je nevyhnutný na úspešné viazanie a uvoľňovanie acetylcholínu z vezikúl v nervových zakončeníach, čo vedie k denervácii svalu a periférnej obrne.

Po podaní injekcie dochádza k úvodnému rýchlemu vysokoafinitnému naviazaniu toxínu na špecifické receptory na povrchu buniek. Potom nasleduje transfer toxínu cez plazmatickú membránu endocytózou prostredníctvom receptorov. Nakoniec sa toxín uvoľní do cytosólu a progresívne inhibuje uvoľňovanie acetylcholínu. Klinické prejavy sa dostavia v priebehu 2 – 3 dní, pričom najvýraznejší účinok možno pozorovať do 4 týždňov po podaní injekcie. Obnovenie nastáva zvyčajne v priebehu 3 – 4 mesiacov po podaní injekcie, keď sa opäť vyvinú nervové zakončenia a znova sa spoja s platničkami.

Klinické údaje

Bezpečnosť a účinnosť lieku Letybo sa skúmala v troch pivotných dvojito zaslepených štúdiách fázy 3 (BLESS I, BLESS II a BLESS III), v ktorých sa v rámci jednej liečby 955 pacientom podal liek Letybo a 317 pacientom sa podalo placebo. Okrem toho sú dostupné údaje 854 pacientov liečených liekom Letybo v nezaslepenom rozšírení štúdií BLESS I a II, pričom pacienti v tejto časti absolvovali jednu až tri liečby. Podporné údaje o glabelárnych vráskach pochádzajú z programu klinického vývoja v Kórei, pričom zahŕňajú údaje zo štúdie fázy 3 (HG-11-01) so 137 pacientmi a štúdiu po uvedení na trh (HG-13-02) s 815 pacientmi.

Účinnosť

V štúdiách BLESS I, BLESS II a BLESS III mali všetci pacienti na začiatku liečby stredne hlboké (27 % pacientov) alebo hlboké (73 % pacientov) glabelárne vrásky pri maximálnom zamračení. Na základe posúdenia závažnosti glabelárnych vrások skúšajúcim lekárom a pacientom podľa 4-bodovej škály tvárových vrások (facial wrinkle scale, FWS) liek Letybo v dávke 20 jednotiek významne znížil závažnosť glabelárnych vrások viditeľných pri maximálnom zamračení. Pri použití ukazovateľa, ktorý vyžadoval zlepšenie FWS o 2 body, sa pozorovala štatisticky významná miera odpovede v prospech lieku Letybo. Vysoká miera odpovede v prospech lieku Letybo sa pozorovala aj vtedy, keď bola klinicky významná odpoveď definovaná ako dosiahnutie skóre FWS 0 alebo 1 (žiadne alebo len mierne vrásky) na základe hodnotenia skúšajúceho lekára v 4. týždni (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2 Miera odpovede od začiatku liečby do 4. týždňa pri maximálnom zamračení na základe škály tvárových vrások (FWS) v štúdiách BLESS I, BLESS II a BLESS III – celý analyzovaný súbor

	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
Hodnotil:	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
Miera odpovede (n [%]): Zníženie skóre FWS zo stredne závažného alebo závažného na žiadne alebo mierne (vyžadovalo sa ≥ 2-bodové zlepšenie)^a						
Skúšajúci lekár A pacient	246 (46,5 %)*	0 (0%)	78 (48,8 %)*	1 (1,9 %)	172 (64,7 %)*	0 (0,0 %)
Skúšajúci lekár	348 (65,8 %)*	1 (0,6 %)	120 (75,0 %)*	1 (1,9 %)	209 (78,6 %)*	1 (1,1 %)
Pacient	290 (54,8 %)*	0 (0%)	83 (51,9 %)*	1 (1,9 %)	183 (68,8 %)*	0 (0,0 %)
Miera odpovede (v %): Zníženie skóre FWS zo stredne závažného alebo závažného na žiadne alebo mierne^b						
Skúšajúci lekár	393 (74,3 %)*	3 (1,7 %)	136 (85,0 %)*	2 (3,8 %)	218 (82,0 %)*	1 (1,1 %)

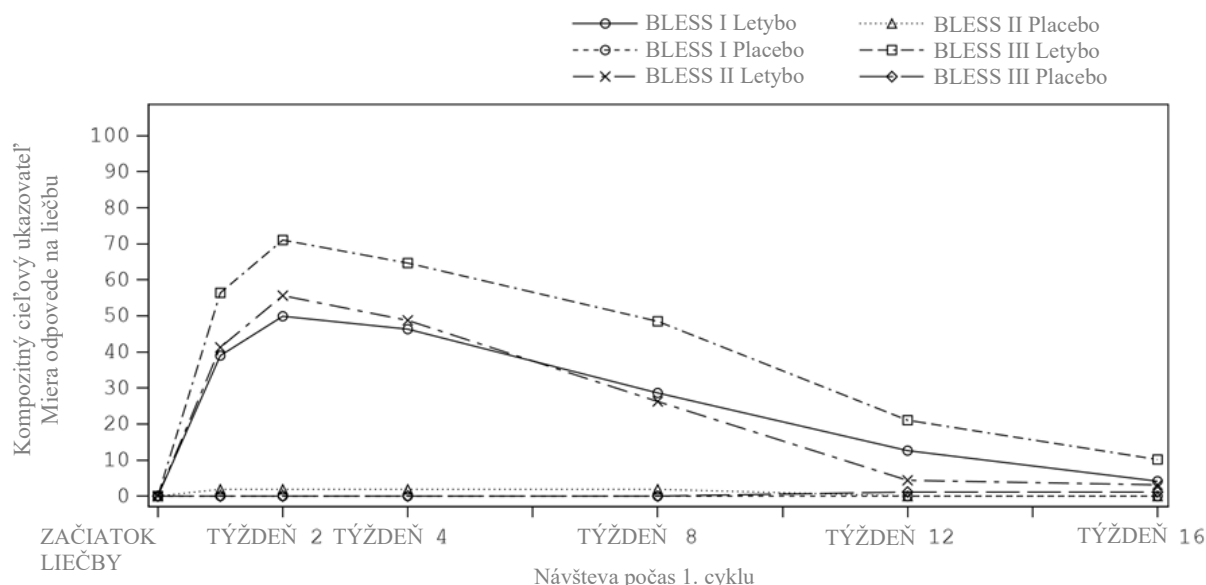
*p-hodnota < 0,001 pre Cochranov-Mantelov-Haenszelov test rozdielov medzi Letybom a placebom; N: počet randomizovaných pacientov, n: počet pacientov s odpoveďou

^a Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti

^b Post-hoc analýza

Celkom 38,3 % účastníkov liečených Letybom preukázalo 3-bodové zlepšenie hĺbky vrások oproti východiskovej hodnote hlbokých vrások (stupeň 3 škály FWS) na žiadne vrásky (stupeň 0 škály FWS) v 4. týždni podľa posúdenia skúšajúceho lekára.

Zmiernenie glabelárnych vrások (na základe zlepšenia o ≥ 2 body v skóre FWS pri maximálnom zamračení podľa posúdenia účastníka aj skúšajúceho lekára) začalo do jedného týždňa po podaní injekcie a maximálny účinok dosiahlo počas druhého týždňa po podaní injekcie. Predpokladané trvanie účinku je od 12 do 16 týždňov (pozri obrázok 1).



Obrázok 1 Časový priebeh miery pacientov odpovedajúcich na liečbu (vyžadovalo sa ≥ 2 -bodové zlepšenie skóre FWS tak podľa posúdenia účastníka, ako aj skúšajúceho lekára) počas 1. cyklu pri aktívnej liečbe v porovnaní s placebom v pivotných štúdiách BLESS

Miera pacientov odpovedajúcich na liečbu s ≥ 1 -bodovým znížením skóre FWS v pokoji bola štatisticky významne vyššia v skupine s Letybom v porovnaní so skupinou s placebom: Štyri týždne po podaní injekcie zaznamenalo v štúdiách BLESS I, BLESS II a BLESS III (v uvedenom poradí) podľa hodnotenia skúšajúcich lekárov 63,1 %, 59,4 % a 61,3 % pacientov liečených Letybom a 15,4 %, 5,7 % a 9,0 % pacientov liečených placebom zlepšenie o ≥ 1 bod na škále FWS v pokoji (p-hodnota pre rozdiely medzi liečbami bola vo všetkých štúdiách $< 0,001$).

Na základe dlhodobých nezaslepených údajov týkajúcich sa opakovanej dávky sa potvrdilo, že miera odpovede po druhej, tretej a štvrtej liečbe Letybom počas skúšobného obdobia trvajúceho jeden rok bola aj naďalej vysoká, hoci schéma štúdie zahŕňala určitú odchýlku s predpokladom, že pri opakovanej liečbe nedôjde k odpovedi.

Podľa nedávno vyvinutej modifikovanej škály hodnotiacej kvalitu života s glabelárnymi vráskami Skindex-16 viac ako 85 % pacientov pri vstupe do štúdií uviedlo, že glabelárne vrásky mali na nich na začiatku liečby stredne závažný až závažný psychologický vplyv, pričom 15 % pacientov uviedlo mierny vplyv.

U pacientov liečených Letybom sa podľa modifikovanej škály hodnotiacej kvalitu života s glabelárnymi vráskami Skindex-16 v porovnaní s pacientmi liečenými placebom pozorovalo zreteľné zlepšenie psychologického stavu.

Zaznamenali sa všeobecne priaznivé kozmetické výsledky hlásené pacientmi, ako aj vysoká miera spokojnosti s výsledkom.

Bezpečnosť

Počas dvojito zaslepenej liečby v štúdiách BLESS I, BLESS II a BLESS III sa u 33 (3,5 %) pacientov vyskytli nežiaduce udalosti po začatí podávania skúšaného lieku, pričom sa považovalo prinajmenšom za možné, že súviseli s Letybom, a u 8 (2,5 %) pacientov sa vyskytli nežiaduce udalosti po začatí podávania skúšaného lieku, pri ktorých sa považovalo prinajmenšom za možné, že súviseli s liečbou placebom. Počas nezaslepenej liečby sa u 46 (5,4 %) pacientov vyskytli nežiaduce udalosti po začatí podávania skúšaného lieku, pričom sa považovalo prinajmenšom za možné, že súviseli s liečbou Letybom (vrátane liečby, ktorá obsahovala až tri cykly). Žiadna z týchto súvisiacich nežiaducich udalostí sa nepovažovala za závažnú. Výsledky boli konzistentné s podpornou štúdiou fázy 3 HG-11-01 liečby glabelárnych vrások.

Vytváranie protilátok sa v štúdiách BLESS I, BLESS II a BLESS III hodnotilo pred každou liečbou, štyri týždne po každej liečbe a počas záverečnej návštevy v rámci štúdie. U žiadneho pacienta sa po podaní Letyba nezistili žiadne neutralizujúce protilátky.

Údaje po uvedení na trh

Údaje po uvedení na trh vrátane údajov zo štúdie liečby glabelárnych vrások po uvedení na trh (HG-13-02) s 815 pacientmi sú konzistentné s údajmi pozorovanými v klinických štúdiách.

Starší pacienti

V štúdiách BLESS I, BLESS II a BLESS III bolo v čase skríningu celkom 152/1272 (11,91 %) pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Žiaden pacient nemal viac ako 75 rokov. Kompozitná miera odpovede v 4. týždni (primárny cieľový ukazovateľ) u pacientov, ktorí dostávali Letybo, bola vo všetkých troch štúdiách BLESS I, BLESS II a BLESS III nižšia u tých, ktorí mali ≥ 65 rokov (46/118; 39,0 %) než u pacientov, ktorí mali < 65 rokov (450/839; 53,6 %). Nevyskytovali sa veľké rozdiely v celkovej miere pacientov s nežiaducimi udalosťami po začatí podávania skúšaného lieku, ktoré sa považovali za súvisiace s dvojito zaslepenou liečbou Letybom vo všetkých troch štúdiách (3,7 % u pacientov vo veku < 65 rokov a 1,7 % u pacientov vo veku ≥ 65 rokov, keď sa zohľadnili nežiaduce udalosti po začatí podávania skúšaného lieku súvisiace s liekom a/alebo s injekčným podaním).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Letybom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu svalom indukovaných vrások (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intramuskulárnej injekcii odporúčanej dávky 20 jednotiek sa nepredpokladá prítomnosť botulotoxínu typu A v periférnej krvi v merateľných koncentráciách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity jednej dávky a opakovaných dávok s intramuskulárnymi injekciami BoNT/A-DP aplikovanými potkanom raz týždenne alebo raz mesačne odhalili od dávky závisiacu paralýzu svalu, do ktorého bola podaná injekcia. Táto paralýza viedla k zhoršenej pohyblivosti, zníženému príjmu potravy, redukcii hmotnosti a poklesu koncentrácie kreatinínu z dôvodu svalovej atrofie, ktorá sa považuje za sekundárny jav svalovej paralýzy, a k zníženej čulosti zvierat. Pri dávkach do 15 U/kg sa nezaznamenali žiadne iné závažné miestne alebo systémové toxikologicky relevantné nežiaduce účinky.

V štúdiu vplyvu na embryofetálny vývoj s dennými intramuskulárnymi injekciami BoNT/A-DP až do 8 U/kg od 5. do 16. dňa gravidity bol u samíc potkanov evidentný od dávky závisiaci výskyt svalovej paralýzy, ktorá viedla k svalovej atrofii, zníženej telesnej hmotnosti a výtoku v perineálnej oblasti. Zistila sa oneskorená fetálna osifikácia a znížená telesná hmotnosť plodu ($\geq 20\%$), ale žiadne malformácie interpretované ako sekundárne následky materskej toxicity v súlade so skúsenosťami s inými liekmi obsahujúcimi botulotoxín typu A. Účinky na perinatálny/postnatálny vývoj sa nehodnotili.

U samcov aj samíc potkanov sa pri použití iných prípravkov obsahujúcich botulotoxín typu A vo vysokých dávkach pozorovalo poškodenie fertility.

S liečivom BoNT/A-DP sa nevykonali žiadne štúdie genotoxicity, antigenity, karcinogenity ani fertility.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľudský albumín
chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číra 5 ml sklenená injekčná liekovka (sklo typu 1) so zátkou (z chlórbutylovej gummy) a tesnením proti neoprávnenému zaobchádzaniu (z hliníka).

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku alebo 2 injekčné liekovky.

Multibalenie obsahujúce 2 (2 balenia po 1) injekčné liekovky

Multibalenie obsahujúce 6 (6 balení po 1) injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie lieku, zaobchádzanie s ním a na jeho likvidáciu sa majú prísne dodržiavať.

Rekonštitúcia sa má vykonať v súlade s pravidlami správnej praxe, predovšetkým pokiaľ ide o aseptické podmienky.

Ako rozpúšťadlo na rekonštitúciu lieku Letybo sa musí použiť injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), ktorý sa musí pridať v objeme 1,25 ml.

V súlade so správnou praxou sa rekonštitúcia obsahu injekčnej liekovky a príprava striekačky majú vykonávať nad papierovými utierkami potiahnutými plastom, aby sa zachytila rozliata tekutina. Injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) sa natiahne do striekačky a musí sa jemne vstreknúť do injekčnej liekovky, aby sa zabránilo tvorbe peny/bublín alebo intenzívnemu miešaniu, ktoré by mohlo spôsobiť denaturáciu. Ak vákuum nenatiahne rozpúšťadlo do injekčnej liekovky, liekovka sa musí zlikvidovať. Rekonštituovaný liek Letybo je číry bezfarebný roztok prakticky bez prítomnosti častíc. Pred použitím sa musí injekčná liekovka vizuálne skontrolovať, aby sa zaistilo, že liek neobsahuje žiadne cudzorodé častice.

Letybo sa nesmie použiť, ak má rekonštituovaný roztok zakalený vzhľad alebo obsahuje častice.

Injekčný roztok, ktorý sa uchovával viac ako 24 hodín, sa musí zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Postup, ktorý sa musí dodržať s cieľom bezpečne zlikvidovať injekčné liekovky, striekačky a použitý materiál

S cieľom bezpečne zlikvidovať nerekonštituovaný liek Letybo je potrebné rekonštituovať ho v injekčnej liekovke s malým množstvom vody a potom vložiť do autoklávu. Všetky prázdne injekčné liekovky, injekčné liekovky obsahujúce zvyškový roztok, striekačky alebo rozliata tekutina sa majú autoklávovať. Prípadne sa môže zvyšný liek Letybo inaktivovať pomocou zriedeného roztoku hydroxidu sodného (0,1 N NaOH) alebo zriedeného roztoku chlórnanu sodného (0,5 % alebo 1 % NaOCl).

Po inaktivácii sa použité injekčné liekovky, striekačky a materiál nesmú vyprázdňovať a musia sa vyhodiť do vhodných nádob a zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Odporúčania v prípade nehody pri zaobchádzaní s botulotoxínom

- Akýkoľvek rozliaty/rozsypaný liek sa musí utrieť: buď absorpčným materiálom nasiaknutým v roztoku chlórnanu sodného v prípade, že ide o prášok, alebo suchým absorbujúcim materiálom v prípade rekonštituovaného lieku.
- Kontaminované povrchy sa majú očistiť absorbujúcim materiálom nasiaknutým roztokom

- chlórnanu sodného a následne osušiť.
- Ak sa injekčná liekovka rozbije, postupujte podľa uvedených pokynov. Opatrne pozbierajte kúsky rozbitého skla a utrite liek, pričom dávajte pozor, aby ste sa neporezali.
- Ak sa liek dostane do kontaktu s kožou, umyte postihnutú oblasť roztokom chlórnanu sodného a potom ju opláchnite veľkým množstvom vody.
- Ak liek zasiahne oči, dôkladne ich vypláchnite veľkým množstvom vody alebo oftalmologickým roztokom na výplach očí.
- Ak sa liek dostane do zranenia alebo do oblasti, kde je koža porezaná či poškodená, miesto dôkladne umyte veľkým množstvom vody a vykonajte vhodné medicínske opatrenia v závislosti od injikovanej dávky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

63/0088/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. apríla 2023
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025