

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Letybo 50 jedinica prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 jedinica botulinskog toksina tipa A koji proizvodi *Clostridium botulinum*. Nakon rekonstitucije svakih 0,1 ml otopine sadrži 4 jedinice.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.
Bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Letybo je indiciran za privremeno poboljšanje u izgledu srednje do jako izraženih okomitih bora između obrva u odraslih u dobi < 75 godina vidljivih kod najjačeg mrštenja (glabelarne bore), kada izraženost bora na licu ima značajan psihološki učinak.

4.2 Doziranje i način primjene

Letybo smiju primjenjivati samo liječnici s odgovarajućim kvalifikacijama i stručnim znanjem u takvom liječenju i u korištenju potrebne opreme.

Doziranje

Preporučena doza je ukupno 20 jedinica podijeljenih u pet injekcija od 4 jedinice (0,1 ml) svaka: 2 injekcije u svaki mišić *corrugator supercilii* i 1 injekcija u mišić *procerus*.

Jedinice botulinskog toksina nisu međusobno zamjenjive s jedinicama botulinskog toksina drugih lijekova.

Preporučene doze različite su u odnosu na druge pripravke koji sadrže botulinski toksin.

Razmak između liječenja ne smije biti češći od svaka tri mjeseca.

U nedostatku bilo kakvih nuspojava izazvanih prethodnim liječenjem, moguće je započeti sljedeći ciklus liječenja u razmaku od najmanje tri mjeseca između liječenja.

U slučaju neuspjeha liječenja mjesec dana nakon prethodnog ciklusa liječenja, tj. u nedostatku značajnog poboljšanja u odnosu na početno stanje, mogu se razmotriti sljedeći pristupi:

- Analiza uzroka neuspjeha, na primjer injiciranje u krive mišiće, tehnika injiciranja, stvaranje neutralizirajućih protutijela na toksin, nedovoljna doza.
- Ponovna procjena relevantnosti liječenja s botulinskim toksinom tipa A.

Djelotvornost i sigurnost ponovljenih injekcija lijeka Letybo poslije 12 mjeseci nisu ocjenjivane.

Posebne populacije

Starija populacija

Nema kliničkih podataka o lijeku Letybo u bolesnika starijih od 75 godina. Nije potrebna posebna prilagodba doze za primjenu u osoba starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Letybo u pedijatrijskoj populaciji. (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Intramuskularno.

Letybo, nakon rekonstitucije, smije se koristiti u samo jednom ciklusu injiciranja jedne ili više injekcija u liječenju samo jednog bolesnika.

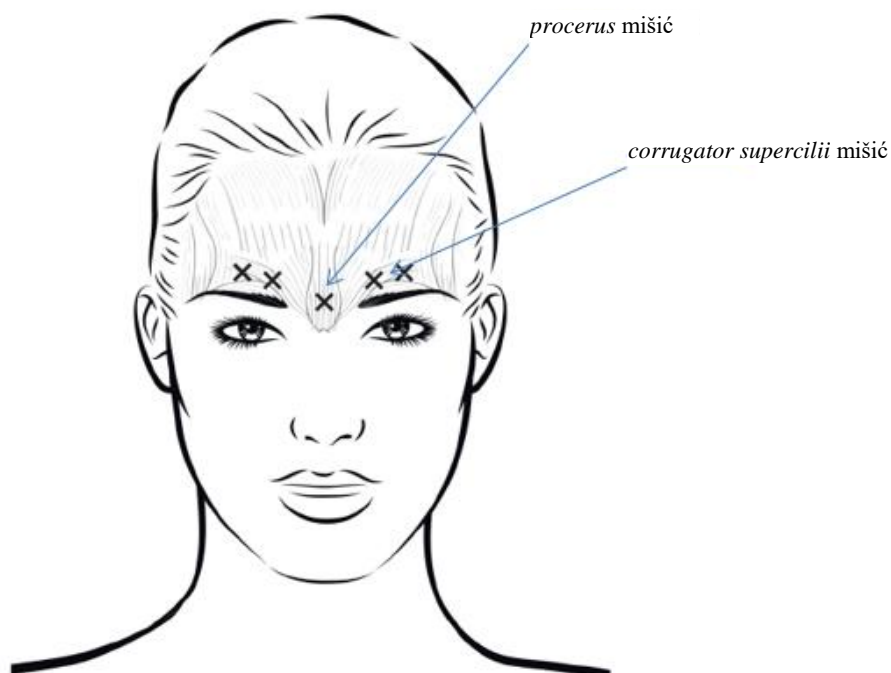
Za upute o razrjeđivanju, primjeni, rukovanju i zbrinjavanju bočica vidjeti dio 6.6.

Intramuskularne injekcije treba davati koristeći sterilne inzulinske ili tuberkulinske štrcaljke od 1 ml s podjelom na 0,01 ml i iglom u rasponu od 30 do 31 G.

Volumen od 0,5 ml ispravno rekonstituirane otopine treba uvući u sterilnu štrcaljku i izbaciti sve mjehuriće zraka iz tijela štrcaljke. Igla korištena za rekonstituciju lijeka treba se ukloniti i zamijeniti za primjenu.

Potrebno je poduzeti oprez i osigurati da se Letybo ne ubrizga u krvnu žilu.

Da bi se smanjile komplikacije blefaroptoze, moraju se izbjegavati injekcije blizu mišića *levator palpebrae superioris*, osobito u bolesnika s velikim kompleksom depresora obrva. Prilikom injiciranja na dva mjesta svakog mišića *corrugator supercilii* prvu injekciju treba ubrizgati točno iznad medijalnog ruba obrva. Drugu injekciju treba ubrizgati otprilike 1 cm iznad supraorbitalnog grebena (krute koštane granice opipljive iznad gornjeg dijela gornjeg kapka) gdje se spajaju središnje linije obrva. Mjesto injiciranja u mišić *procerus* nalazi se točno iznad središnje linije nosnog mosta gdje se između medijalnih krajeva obrva stvaraju vodoravne bore. Prilikom injiciranja u medijalne krajeve mišića *corrugator supercilii* i na središnje linije obrva, mjesta injiciranja trebaju biti najmanje 1 cm udaljena od supraorbitalnog grebena (krute koštane granice opipljive iznad gornjeg dijela gornjeg kapka).



Injekcije se moraju primjenjivati oprezno da bi se izbjeglo intravaskularno ubrizgavanje. Prije injiciranja treba čvrsto staviti palac ili kažiprst ispod orbitalnog luka da bi se spriječilo istjecanje lijeka u to područje. Iglu treba usmjeriti gore i medijalno.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Generalizirani poremećaji mišićne aktivnosti (npr. miastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom, amiotrofična lateralna skleroza).
Prisustvo akutne infekcije ili upale na planiranim mjestima injiciranja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Prije primjene lijeka Letybo mora se dobro razumjeti anatomija mišića i okolnih vaskularnih i živčanih struktura u glabelarnoj regiji, kao i sve promjene anatomije uslijed prethodnih kirurških zahvata. Mora se izbjeđavati ubrizgavanje u osjetljive anatomske strukture.

Potreban je oprez kada se Letybo koristi za ciljani mišić koji pokazuje izrazitu slabost ili atrofiju.

Postoji rizik od ptoze kapka nakon liječenja, vidjeti dio 4.2 za upute o primjeni kako smanjiti taj rizik.

Događaji povezani s postupkom

Bol i/ili tjeskoba povezani s ubodom igle rezultirali su vazovagalnim odgovorima, uključujući prolaznu simptomatsku hipotenziju i sinkopu nakon liječenja drugim botulinskim toksinima.

Podležeći neuromuskularni poremećaji

Bolesnici s neprepoznatim neuromuskularnim poremećajima mogu biti pod povećanim rizikom od klinički značajnih sistemskih učinaka, uključujući tešku disfagiju i kompromitiranu respiratornu funkciju zbog tipičnih doza botulinskog toksina tipa A.

Reakcije preosjetljivosti

Vrlo rijetko može se pojaviti anafilaktička reakcija nakon injekcije botulinskog toksina. Stoga bi trebao biti dostupan epinefrin (adrenalin) ili bilo koje druge antianafilaktičke mjere.

Lokalno ili udaljeno širenje učinaka toksina

Vrlo rijetko pojavljene su nuspojave koje bi mogle biti povezane sa širenjem botulinskog toksina na mjesta udaljena od mjesta primjene (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika liječenih terapijskim dozama može se pojaviti pretjerana mišićna slabost.

Poteškoće s gutanjem i disanjem su ozbiljne i mogu dovesti do smrti. Ubrizgavanje lijeka Letybo se ne preporučuje u bolesnika s poviješću disfagije i aspiracije.

Bolesnike treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojave poremećaji gutanja, govora ili disanja.

Stvaranje protutijela

Prečesto ili prekomjerno doziranje može povećati rizik od stvaranja protutijela. Stvaranje protutijela može dovesti do neuspjeha liječenja botulinskim toksinom tipa A čak i za druge indikacije.

Poremećaji krvarenja

Potreban je oprez kada se Letybo primjenjuje u bolesnika s poremećajima krvarenja jer injiciranje može dovesti do modrica.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Nisu prijavljene nikakve druge klinički značajne interakcije u ovoj indikaciji.

Učinak botulinskog toksina teoretski može biti pojačan uz primjenu aminoglikozidnih antibiotika, spektinomicina ili drugih lijekova koji utječu na neuromuskularni prijenos (npr. neuromuskularni blokatori).

Učinak primjene različitih serotipova botulinskog neurotoksina istodobno ili u razmaku od nekoliko mjeseci nije poznat. Izrazita neuromuskularna slabost može se pogoršati primjenom drugog botulinskog toksina prije isteka učinka prethodno primijenjenog botulinskog toksina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni botulinskog toksina tipa A u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Potencijalan rizik za ljude nije poznat. Ne preporučuje se koristiti lijek Letybo tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Letybo u majčino mlijeko. Ne preporučuje se primjena lijeka Letybo tijekom dojenja.

Plodnost

Nema odgovarajućih podataka o učincima primjene botulinskog toksina tipa A na plodnost žena reproduktivne dobi. Ispitivanja na mužjacima i ženkama štakora pokazale su smanjenu plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, botulinski toksin tipa A povezan je s astenijom, mišićnom slabošću, omaglicom i smetnjama vida, što može utjecati na upravljanje vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Letybo procijenjena je u tri pivotalna klinička ispitivanja faze 3 koja su sva uključivala dio kontroliran placebo (1. ciklus) i dio dugotrajnog produžetka (2. – 4. ciklusa) koji su pokrivali razdoblje do godinu dana i uključivali 1162 bolesnika koji su primali Letybo. Osim toga, dostupni su potporni podaci iz Faze 3 ispitivanja na glabelarnim borama provedene u Koreji, kao i podaci nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave mogu biti povezane s ispitivanim lijekom (Letybo), postupkom injiciranja ili oboje. Općenito, nuspojave se javljaju unutar prvih nekoliko dana nakon injiciranja i prolazne su. Većina prijavljenih štetnih događaja bili su blage do umjerene težine. Najčešće (zabilježene u najmanje 2 bolesnika liječenih lijekom Letybo u 1. ciklusu) nuspojave lijeka u tri pivotalna ispitivanja za Letybo u glabelarnim borama bile su glavobolja (1,7 % bolesnika), bol na mjestu injiciranja (0,3 % bolesnika) i ptoza kapka, blefarospazam, nelagoda u glavi i kontuzija (0,2 % bolesnika svaki).

Lokalizirana bol, upala, parestezija, hipoestezija, osjetljivost, oticanje/edem, eritem, lokalizirana infekcija, krvarenje i/ili modrice bili su povezani s injiciranjem. Vrućica i sindrom gripe također su zabilježeni nakon injekcija botulinskog toksina (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Podaci o učestalosti nuspojava navedeni su u nastavku na temelju kliničkog iskustva. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1: Nuspojave zabilježene nakon primjene lijeka Letybo u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	manje često	nazofaringitis
	rijetko	oralni herpes, folikulitis*
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
	manje često	nelagoda u glavi*
	rijetko	migrena, omaglica, parestezija, defekt vidnog polja, dizartrija
Poremećaji oka	manje često	ptoza kapka, blefarospazam, periorbitalni edem
	rijetko	krvarenje iz konjunktive*, suhe oči, zamućen vid, bol u oku*, senzorni poremećaj očnog kapka**
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	rijetko	faringealna hipoestezija
Poremećaji probavnog sustava	rijetko	konstipacija, mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	rijetko	ptoza obrve, suha koža, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	znak Mefista (lateralno podizanje obrve)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	reakcija na mjestu injiciranja
	manje često	bol na mjestu injiciranja, modrice na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja*, svrbež na mjestu injiciranja, masa na mjestu injiciranja, pritisak na mjestu injiciranja**
	rijetko	bol na licu*, bolest slična gripi, pireksija
Pretrage	rijetko	povišen kalij u krvi
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	kontuzija, periorbitalni hematom*

Napomena: Od 1162 bolesnika liječenih lijekom Letybo, rijetke nuspojave pojavile su se samo u 1 ispitaniku.

U kliničkim ispitivanjima i ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet korišten je "pristup najgoreg slučaja" za dodjeljivanje učestalosti nuspojava.

* nuspojava lijeka povezana s postupkom injiciranja. Napomena, te informacije nisu prikupljene za korejsko ispitivanje nakon stavljanja lijeka u promet.

** samo ispitivanje nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s primjenom

Nuspojave povezane s primjenom koje su prijavljene nakon primjene lijeka Letybo pojedinačno su manje česte nuspojave, a česte kada se zbroje. Manje česte reakcije na mjestu injiciranja uključuju bol, modrice, oticanje, svrbež, masu i pritisak. Rijetke nuspojave na mjestu injiciranja uključuju bol i nelagodu.

Rizik od širenja toksina udaljeno od mjesta primjene

Kod primjene botulinuskog toksina vrlo su rijetko prijavljene nuspojave potencijalno povezane sa širenjem toksina na mjesto udaljeno od mjesta primjene (npr. mišićna slabost, disfagija, konstipacija ili aspiracijska pneumonija, koja može biti fatalna) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Predoziranje lijekom Letybo ovisi o dozi, mjestu injiciranja i karakteristikama postojećeg tkiva. Nisu opaženi slučajevi sistemske toksičnosti kao rezultat slučajnog injiciranja botulinuskog toksina tipa A. Prekomjerne doze mogu uzrokovati lokalnu ili distalnu, opću i duboku neuromuskularnu paralizu. Nisu prijavljeni slučajevi gutanja botulinuskog toksina tipa A.

Znakovi predoziranja možda neće biti vidljivi odmah nakon injekcije.

Mjere u slučaju predoziranja

Ako dođe do slučajnog injiciranja ili gutanja, bolesnika treba medicinski nadzirati radi uočavanja znakova i simptoma opće slabosti ili paralize mišića. Hospitalizaciju treba razmotriti kod bolesnika sa simptomima trovanja botulinuskim toksinom tipa A (opća slabost, ptoza, diplopija, poremećaji gutanja i govora ili pareza dišnih mišića).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: mišićni relaksansi, drugi mišićni relaksansi, pripravci koji djeluju periferno.

ATK oznaka: M03AX01

Mehanizam djelovanja

Clostridium botulinum neurotoksin tipa A blokira periferno oslobađanje neurotransmitera acetilkolina na presinaptičkim kolinergičkim živčanim završecima neuromuskularnih spojeva cijepanjem SNAP-25, proteina koji je sastavni dio uspješnog vezivanja i oslobađanja acetilkolina iz vezikula smještenih unutar živčanih završetaka, čime dovodi do denervacije mišića i do flakcidne paralize.

Nakon injiciranja prvo dolazi do brzog i izrazitog vezivanja toksina na specifične receptore na staničnoj površini. Zatim slijedi prijenos toksina preko plazmatske membrane endocitozom posredovanom receptorima. Naposljetku se toksin oslobađa u citosol uz progresivnu inhibiciju oslobađanja acetilkolina. Klinički se znakovi manifestiraju unutar 2 – 3 dana, a najjači učinak vidljiv je unutar 4 tjedna od injekcije. Oporavak obično nastupa unutar 3 – 4 mjeseca nakon injiciranja kada živčani završeci ponovno niču i povežu s terminalnim završecima.

Klinički podaci

Sigurnost i djelotvornost lijeka Letybo ispitivane su u 3 pivotalna dvostruko slijepa ispitivanja faze 3 (BLESS I, BLESS II i BLESS III) u kojima je ukupno 955 bolesnika tretirano lijekom Letybo, a 317 bolesnika tretirano je placebom za 1 liječenje. Osim toga, dostupni su podaci za 854 bolesnika tretiranih lijekom Letybo u otvorenom produžetku ispitivanja BLESS I i II za daljnja 1 do 3 liječenja. Potporni podaci za primjenu u glabelarnim borama potječu iz kliničkog razvojnog programa u Koreji, koji se sastoji od ispitivanja faze 3 (HG-11-01) na 137 bolesnika i postmarketinških ispitivanja (HG-13-02) na 815 bolesnika.

Djelotvornost

U ispitivanjima BLESS I, BLESS II i BLESS III, svi su bolesnici imali srednje (27 % bolesnika) ili jako (73 % bolesnika) izražene glabelarne bore kod najjačeg mrštenja na početku ispitivanja. Letybo pri dozi od 20 jedinica značajno je smanjio jačinu glabelarnih bora vidljivih pri najjačem mrštenju, što je izmjereno procjenom jačine glabelarnih bora ispitivača i bolesnika na skali bora na licu s 4 točke (engl. *Facial Wrinkle Scale*, FWS). Statistički značajne stope odgovora u korist lijeka Letybo primijećene su pri korištenju mjera ishoda koje zahtijevaju poboljšanje od 2 točke na skali FWS. Visoke stope odgovora u korist lijeka Letybo primijećene su i pri primjeni definicije klinički značajnog odgovora postizanja rezultata 0 ili 1 (bez bora ili su srednje izražene) na skali FWS prema ocjeni ispitivača u 4. tjednu (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2 Stopa odgovora od početne vrijednosti do 4. tjedna kod najjačeg mrštenja na temelju Skale bora na licu (FWS) u ispitivanjima BLESS I, BLESS II i BLESS III – Potpuni skup za analizu

Procijenio:	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
Stopa odgovora (n [%]): Smanjenje rezultata na skali FWS sa srednje ili jako izražene do nikako ili blago izražene (potrebno poboljšanje od ≥ 2 boda)^a						
Ispitivač i bolesnik	246 (46,5 %)*	0 (0 %)	78 (48,8 %)*	1 (1,9 %)	172 (64,7 %)*	0 (0,0 %)
Ispitivač	348 (65,8 %)*	1 (0,6 %)	120 (75,0 %)*	1 (1,9 %)	209 (78,6 %)*	1 (1,1 %)
Bolesnik	290 (54,8 %)*	0 (0 %)	83 (51,9 %)*	1 (1,9 %)	183 (68,8 %)*	0 (0,0 %)
Stopa odgovora (%): Smanjenje rezultata na skali FWS sa srednje ili jako izražene do nikako ili blago izražene^b						
Ispitivač	393 (74,3 %)*	3 (1,7 %)	136 (85,0 %)*	2 (3,8 %)	218 (82,0 %)*	1 (1,1 %)

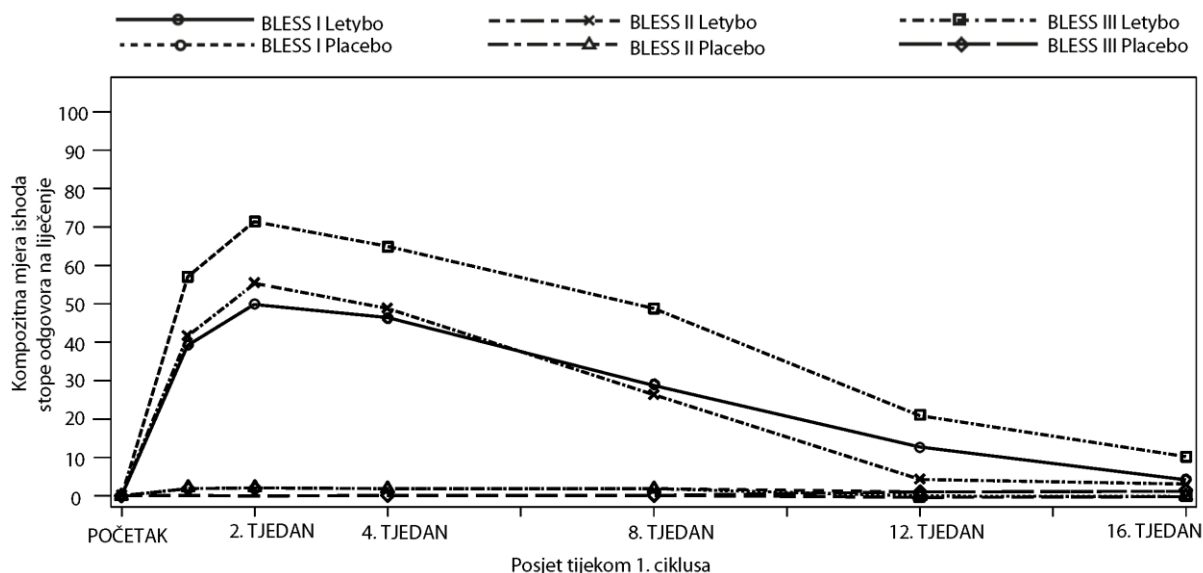
*p-vrijednost < 0,001 za test Cochran–Mantel–Haenszel za razliku između lijeka Letybo i placeba; N: broj randomiziranih bolesnika, n: broj bolesnika s odgovorom

^a Primarna mjera ishoda djelotvornosti

^b Post-hoc analiza

Ukupno 38,3 % ispitanika liječenih lijekom Letybo pokazalo je poboljšanje od 3 boda u jačini bora od početne vrijednosti jakih bora (FWS stupanj 3) do bez bora (FWS stupanj 0) u 4. tjednu prema procjeni ispitivača.

Poboljšanje glabelarnih bora (na temelju poboljšanja od ≥ 2 boda smanjenja rezultata na skali FWS kod najjačeg mrštenja na temelju procjene ispitanika i ispitivača) započelo je u roku od jednog tjedna nakon injiciranja i postiglo je maksimalan učinak tijekom drugog tjedna nakon injiciranja. Može se smatrati da je trajanje učinka između 12 i 16 tjedana (vidjeti Sliku 1).



Slika 1 Vremenski tijek stope odgovora (poboljšanje od ≥ 2 boda na skali FWS potrebno prema procjeni ispitanika i ispitivača) tijekom 1. ciklusa za liječenje djelatnom tvari u odnosu na placebo u pivotalnim ispitivanjima BLESS

Moglo se dokazati da je stopa odgovora smanjenja ≥ 1 boda na skali FWS u mirovanju bila statistički značajno viša u skupini koja je primala Letybo u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo: Četiri tjedna nakon injiciranja, ispitivači su procijenili da je 63,1 %, 59,4 % i 61,3 % bolesnika tretiranih lijekom Letybo te 15,4 %, 5,7 % i 9,0 % bolesnika tretiranih placeboom imalo poboljšanje za ≥ 1 bod na skali FWS u mirovanju u ispitivanjima BLESS I, BLESS II, odnosno BLESS III (p-vrijednost za razlike između tretmana bila je $< 0,001$ za sva ispitivanja).

Dugoročni otvoreni podaci o ponovljenim dozama potvrdili su da su stope odgovora nakon drugog, trećeg i četvrtog tretmana lijekom Letybo tijekom jednogodišnjeg razdoblja ispitivanja ostale visoke iako su, na temelju dizajna ispitivanja, ciklusi ponovnog liječenja ukazivali na pristranost prema izostanku odgovora.

Prema novorazvijenoj modificiranoj skali kvalitete života s glabelarnim borama Skindex-16 (eng. *Modified Skindex-16 Glabellar Line Quality of Life Scale*), više od 85 % bolesnika koji su ušli u ispitivanja imalo je umjeren ili jak negativan psihološki učinak od svojih glabelarnih bora na početku, dok je oko 15 % bolesnika prijavilo blagi učinak.

Izrazito poboljšanje psihološkog učinka primijećeno je kod bolesnika liječenih lijekom Letybo u usporedbi s placeboom, mjereno modificiranom skalom kvalitete života s glabelarnim borama Skindex-16.

Zabilježeni su općenito povoljni kozmetički rezultati prema navodima bolesnika, kao i visoke stope zadovoljstva ishodom.

Sigurnost

Tijekom dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja BLESS I, BLESS II i BLESS III, 33 (3,5 %) bolesnika imalo je štetne događaje nastale tijekom liječenja za koje se smatralo da barem postoji mogućnost povezanosti s lijekom Letybo, a 8 (2,5 %) bolesnika imalo je štetne događaje nastale tijekom liječenja za koje se smatralo da barem postoji mogućnost povezanosti s liječenjem placebom. Tijekom otvorenog kliničkog ispitivanja 46 (5,4 %) bolesnika imalo je štetne događaje nastale tijekom liječenja za koje se smatralo da barem postoji mogućnost povezanosti s liječenjem lijekom Letybo (uključujući do 3 ciklusa liječenja). Nijedan od tih povezanih štetnih događaja nije se smatrao ozbiljnim. Rezultati su bili u skladu s potpornim ispitivanjem faze 3 HG-11-01 za glabelarne bore.

U ispitivanjima BLESS I, BLESS II i BLESS III, formiranje protutijela procijenjeno je prije svakog tretmana, 4 tjedna nakon svakog tretmana i na završnom posjetu u ispitivanju. Ni u jednog bolesnika nisu otkrivena neutralizirajuća protutijela nakon primjene lijeka Letybo.

Postmarketinški podaci

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući podatke iz ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet o glabelarnim borama (HG-13-02) u 815 bolesnika, u skladu su s onima uočenim u kliničkim ispitivanjima.

Starija populacija

U ispitivanjima BLESS I, BLESS II i BLESS III, sveukupno, 152/1272 (11,91 %) bolesnika bilo je u dobi od ≥ 65 godina u trenutku probira. Nijedan bolesnik nije bio u dobi od > 75 godina. Ukupna stopa odgovora u 4. tjednu (primarna točka ishoda) za bolesnike koji su primali Letybo bila je niža u bolesnika u dobi ≥ 65 godina pri 46/118 (39,0 %) nego u bolesnika u dobi < 65 godina pri 450/839 (53,6 %) za ispitivanja BLESS I, BLESS II, i BLESS III kombinirano. Nije bilo velikih razlika u ukupnim stopama bolesnika sa štetnim događajima nastalim tijekom liječenja za koje se smatra da su povezani s dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjem lijekom Letybo u 3 kombinirana ispitivanja (3,7 % i 1,7 % u bolesnika u dobi < 65 godina odnosno ≥ 65 godina, kada su uzeti u obzir štetni događaji nastali tijekom liječenja povezani s lijekovima i /ili s postupkom injiciranja).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Letybo u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje bora izazvanih mišićima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne očekuje se da botulinski toksin tipa A bude prisutan u perifernoj krvi u mjerljivim razinama nakon intramuskularne injekcije preporučene doze od 20 jedinica.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza s tjednim ili mjesečnim intramuskularnim injekcijama BoNT/A-DP u štakora otkrile su paralizu ubrizganog mišića ovisnu o dozi koja dovodi do smanjene lokomocije, smanjene potrošnje hrane, tjelesne težine i kreatinina zbog mišićne atrofije, što se smatra sekundarnim paralizi mišića i smanjenoj agilnosti životinja. Nikakve druge teške lokalne ili sustavne nuspojave od toksikološke važnosti nisu zabilježene pri dozama do 15 U/kg.

U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja sa svakodnevnim intramuskularnim injekcijama BoNT/A-DP do 8 U/kg od 5. do 16. dana gestacije u gravidnih štakora, paraliza mišića ovisna o dozi koja je rezultirala mišićnom atrofijom, smanjenom tjelesnom težinom i zaprljanom perinealnom regijom bila je očita u ženki. Zabilježeno je odgođeno okoštavanje fetusa i smanjena tjelesna težina fetusa (≥ 20 %), ali nisu zabilježene malformacije, koje su protumačene kao sekundarne posljedice toksičnosti kod majke u skladu s iskustvom stečenim s drugim lijekovima koji sadrže botulinski toksin tipa A. Učinci na peri-/postnatalni razvoj nisu procijenjeni.

Kod štakora su zabilježena oštećenja plodnosti mužjaka i ženki s drugim lijekovima koji sadrže botulinski toksin tipa A u visokim dozama.
Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, antigenosti, kancerogenosti ili plodnosti s BoNT/A-DP.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ljudski albumin
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine.

Rekonstituirana otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni tijekom 24 sata na 2 °C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje (itd.) izvršeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C)
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica od 5 ml (staklo vrsta 1) sa čepom (klorobutilna guma) i sigurnosnim zatvaračem (aluminij).

Pakiranja koja sadrže 1 bočicu ili 2 bočice.
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 (2 pakiranja od 1) bočice
Višestruko pakiranje koje sadrži 6 (6 pakiranja od 1) bočice

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Treba se strogo pridržavati uputa za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje.
Rekonstituciju treba provesti u skladu s pravilima dobre prakse, osobito poštivajući pravila asepse.

Otopina za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) mora se koristiti kao otapalo za rekonstituciju lijeka Letybo i mora se dodati u volumenu od 1,25 ml.

Dobra je praksa rekonstituirati otopinu u bočici i pripremiti štrcaljku iznad plastificiranog upijajućeg papira kako bi se uhvatila prolivena tekućina. Otopina za injekciju natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) uvlači se u štrcaljku i mora se nježno ubrizgati u bočicu, da bi se izbjeglo stvaranje pjene/mjehurića ili snažno miješanje koje može uzrokovati denaturaciju. Bočica se mora baciti ako vakuum ne uvuče

otapalo u bočicu. Rekonstituirani lijek Letybo je bistra, bezbojna otopina praktički bez čestica. Prije uporabe, bočicu treba vizualno pregledati da bi se provjerilo da lijek ne sadrži strane čestice.

Letybo se ne smije koristiti ako je rekonstituirana otopina zamućena ili sadrži čestice.

Potrebno je baciti svaku otopinu za injekciju koja se čuvala dulje od 24 sata.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Postupak koji treba slijediti za sigurno zbrinjavanje upotrijebljenih bočica, štrcaljki i materijala

Za sigurno zbrinjavanje, nerekonstituirani lijek Letybo treba rekonstituirati u bočici s malom količinom vode i zatim autoklavirati. Sve prazne bočice, bočice koje sadrže ostatke otopine, štrcaljke ili prolivenu tekućinu treba sterilizirati u autoklavu. Alternativno, preostali Letybo može se inaktivirati razrijeđenom otopinom natrijevog hidroksida (0,1 N NaOH) ili razrijeđenom otopinom natrijevog hipoklorita (0,5 % ili 1 % NaOCl).

Nakon inaktivacije korištene bočice, štrcaljke i materijali ne smiju se prazniti i moraju se baciti u odgovarajuće spremnike i zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

Preporuke u slučaju nezgode pri rukovanju botulinskim toksinom

- Svako prolijevanje lijeka mora se obrisati: bilo upotrebom upijajućeg materijala impregniranog otopinom natrijevog hipoklorita u slučaju praška ili suhim upijajućim materijalom u slučaju rekonstituiranog lijeka.
- Onečišćene površine treba očistiti upijajućim materijalom impregniranim otopinom natrijevog hipoklorita, zatim osušiti.
- Ako se bočica razbije, potrebno je postupiti kao što je gore navedeno tako da se pažljivo sakupe komadići razbijenog stakla i obriše lijek, pritom pazeći da se ne porežete
- Ako lijek dođe u dodir s kožom, zahvaćeno područje treba isprati otopinom natrijevog hipoklorita te obilno isprati vodom.
- Ako lijek dođe u dodir s očima, treba temeljito isprati s puno vode ili otopinom za ispiranje očiju.
- Ako lijek dođe u dodir s ranom, posjekotinom ili oštećenom kožom, treba temeljito isprati s puno vode i poduzeti odgovarajuće medicinske korake u skladu s ubrizganom dozom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-413273619

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15. studenoga 2023./ -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. studenoga 2023.