

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Letybo 50 unități pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține 50 de unități de toxină botulinică tip A produsă de *Clostridium botulinum*. După reconstituire, fiecare 0,1 ml de soluție conține 4 unități.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Letybo este indicat pentru ameliorarea temporară a aspectului ridurilor verticale, moderate spre severe, dintre sprâncene, la adulți < 75 de ani, observate la momentul încruntării maxime (riduri glabelare), atunci când severitatea ridurilor faciale are un impact psihologic puternic.

4.2 Doze și mod de administrare

Letybo trebuie administrat numai de către medici cu experiență și calificări corespunzătoare în acest tratament și în utilizarea echipamentelor necesare.

Doze

Doza recomandată este de 20 de unități în total, divizate în cinci injecții a câte 4 unități (0,1 ml) fiecare: 2 injecții în fiecare mușchi *corugator* și 1 injecție în mușchiul *procerus*.

Unitățile de toxină botulinică nu sunt interschimbabile de la un medicament la altul.

Dozele recomandate sunt diferite față de cele ale altor medicamente care conțin toxină botulinică.

Tratamentele nu trebuie să fie mai frecvente de o dată la interval de trei luni.

În absența oricăror reacții adverse secundare ședinței anterioare de tratament, se inițiază următoarea ședință de tratament, lăsând un interval de cel puțin trei luni între cele două ședințe de tratament.

În caz de eșec al tratamentului la o lună de la ședința anterioară de tratament, respectiv, în absența unor ameliorări semnificative de la momentul inițial, pot fi avute în vedere următoarele abordări:

- Analiza cauzelor eșecului, de exemplu administrare în alți mușchi decât cei indicați, tehnică de injecție incorectă, formare de anticorpi neutralizanți ai toxinei, doză insuficientă.
- Reevaluarea relevanței tratamentului cu toxină botulinică tip A.

Nu au fost evaluate eficacitatea și siguranța injecțiilor repetate de Letybo pe parcursul unei perioade mai lungi de 12 luni.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există date clinice referitoare la administrarea Letybo la pacienți cu vârsta de peste 75 de ani. Nu este necesară ajustarea dozelor specifice în cazul administrării la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Letybo nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Administrare intramusculară.

După reconstituire, se recomandă utilizarea Letybo doar pentru o sesiune de injecție per pacient.

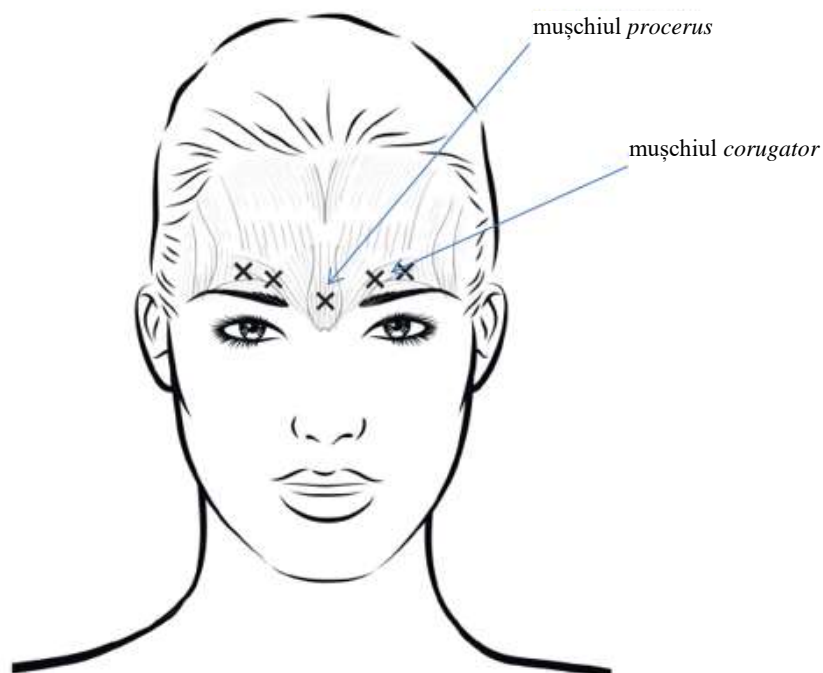
Pentru instrucțiuni privind diluarea, administrarea, manipularea și eliminarea flacoanelor, vezi pct. 6.6.

Injecțiile intramusculare trebuie efectuate folosind o seringă sterilă pentru insulină sau tuberculină, cu capacitatea de 1 ml, cu gradație de 0,01 ml și un ac cu mărimea de 30 până la 31 G.

Un volum de 0,5 ml din soluția reconstituită trebuie extras în seringă sterilă, eliminându-se apoi toate bulele de aer din cilindrul seringii. Acul utilizat pentru reconstituirea medicamentului se îndepărtează și se înlocuiește în vederea administrării.

Se impune prudență, astfel încât Letybo să nu fie injectat într-un vas de sânge.

Pentru a reduce complicațiile blefaroptozei, injecțiile în apropierea *mușchiului levator al pleoapei superioare* trebuie evitate, mai cu seamă la pacienți cu complexe ale mușchiului orbicular mare. Atunci când se injectează în două locuri pe fiecare mușchi *corugator*, prima injecție trebuie administrată exact deasupra marginii mediane a sprâncenelor. A doua injecție se va administra la aproximativ 1 cm deasupra incizurii supraorbitale (delimitare osoasă rigidă palpabilă în partea superioară a pleoapei superioare) la punctul de întâlnire a liniilor mediane ale sprâncenelor. Locul de injecție în mușchiul procerus se află deasupra liniei centrale a punții nazale, în zona ridurilor orizontale formate între capetele mediane ale sprâncenelor. La administrarea în capetele mediane ale mușchilor *corugatori* și în liniile mediane ale sprâncenelor, punctul de injecție trebuie să fie la cel puțin 1 cm distanță față de incizura supraorbitală (delimitare osoasă rigidă palpabilă în partea superioară a pleoapei superioare).



Injecțiile trebuie efectuate cu precauție, pentru a evita injecția intravasculară. Înainte de injectare, se plasează degetul mare sau arătător sub arcada orbitală, pentru a preveni efuziunea medicamentului în această zonă. Acul trebuie să fie orientat superior și median.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
 Tulburări generalizate ale activității musculare (de exemplu miastenia gravis, sindrom Lambert-Eaton, scleroză laterală amiotrofică).
 Prezența unei infecții sau inflamații acute în zonele propuse pentru injecție.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Anatomia musculaturii și a structurilor vasculare și nervoase adiacente în regiunea glabulară precum și orice modificări ale anatomiei în urma unor proceduri chirurgicale anterioare trebuie înțelese înainte de administrarea Letybo. Se va evita injecția în structuri anatomice vulnerabile.

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când Letybo se utilizează în zone în care musculatura vizată prezintă slăbiciune excesivă sau atrofie.

Există un risc de apariție a ptozei palpebrale în urma tratamentului, vezi pct. 4.2 pentru instrucțiuni de administrare în ceea ce privește modul de reducere a acestui risc.

Evenimente legate de procedură

Durerile și/sau anxietatea determinate de acul de seringă au dus la reacții vasovagale, inclusiv hipotensiune arterială simptomatică tranzitorie și sincopă după tratamentul cu alte toxine botulinice.

Afecțiuni neuromusculare preexistente

Pacienții cu afecțiuni neuromusculare nemanifeste clinic pot fi expuși unui risc crescut de apariție a efectelor sistemice semnificative clinic, inclusiv disfagie severă și deprimare respiratorie la doze terapeutice de toxină botulinică de tip A.

Reacții de hipersensibilitate

Foarte rar, se poate produce o reacție anafilactică după administrarea toxinei botulinice. Prin urmare, trebuie să fie disponibile adrenalină (epinefrină) sau orice alte măsuri anti-anafilactice.

Răspândirea efectelor toxinei la nivel local sau la distanță

În cazul toxinei botulinice, au fost semnalate foarte rar reacții adverse, posibil asociate cu răspândirea toxinei la distanță de locul de administrare (vezi pct. 4.8). Pacienții tratați cu doze terapeutice pot prezenta slăbiciune musculară exacerbată.

Dificultățile de deglutiție și respiratorii sunt grave și pot duce la deces. Nu se recomandă administrarea Letybo la pacienții cu antecedente de disfagie și aspirație.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat ajutorul medicului, în cazul apariției tulburărilor de deglutiție, de vorbire sau respiratorii.

Formarea de anticorpi

O doză prea mare sau administrarea prea frecventă poate crește riscul de formare de anticorpi. Formarea de anticorpi poate determina eșecul tratamentului cu toxină botulinică de tip A, chiar și pentru alte indicații.

Afecțiuni hemoragice

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării Letybo la pacienți cu afecțiuni hemoragice, deoarece pot rezulta echimoze în urma injecției.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu au fost raportate încă interacțiuni semnificative clinic în cazul acestei utilizări.

Teoretic, efectul toxinei botulinice poate fi potențat de antibioticele aminoglicozidice, spectinomycină sau alte medicamente care interferează cu transmiterea neuromusculară (de exemplu, agenți de blocare neuromusculară).

Nu este cunoscut efectul administrării diferitelor serotipuri de neurotoxină botulinică, în același timp sau în decurs de câteva luni unul după altul. Slăbiciunea neuromusculară marcată poate fi exacerbată prin administrarea altei toxine botulinice, înainte de remisia totală a efectelor toxinei botulinice administrate anterior.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea toxinei botulinice de tip A la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în cazul administrării în doze mari (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru om. Letybo nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Letybo se excretă în laptele uman. Nu se recomandă utilizarea Letybo în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date adecvate privind efectele asupra fertilității rezultate din utilizarea toxinei botulinice de tip A la femeile fertile. Studiile efectuate la femele și masculi de șobolan au arătat reducerea fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, toxina botulinică de tip A a fost asociată cu astenie, slăbiciune musculară, amețea și tulburări de vedere, care ar putea afecta conducerea vehiculelor și manipularea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Letybo a fost evaluată în trei studii clinice pivot de fază 3 care au inclus o parte controlată cu placebo (ciclu 1) și o parte extensivă pe termen lung (ciclurile 2-4), pe o perioadă de până la un an, efectuate la un număr de 1 162 pacienți cărora li s-a administrat Letybo. În plus, sunt disponibile date rezultate dintr-un studiu clinic de fază 3 efectuat în Coreea pentru indicația de riduri glabelare, precum și date după punerea pe piață.

Reacțiile adverse pot fi asociate cu medicamentul care face subiectul studiului (Letybo), procedura de injectare sau ambele. În general, reacțiile adverse apar în primele câteva zile după injecție și sunt trecătoare. Majoritatea evenimentelor adverse raportate au prezentat o severitate redusă până la moderată. Majoritatea reacțiilor adverse la medicament (raportate la cel puțin 2 pacienți tratați cu Letybo în ciclul 1) în cele trei studii pivot pentru Letybo utilizat în indicația de riduri glabelare au fost cefalee (1,7 % dintre pacienți), durere la locul de administrare a injecției (0,3 % dintre pacienți), ptoză palpebrală, blefarospasm, disconfort la nivelul capului și contuzie (câte 0,2 % dintre pacienți).

Dureri localizate, inflamație, parestezie, hipoestezie, sensibilitate, tumefiere/edem, eritem, infecție localizată, hemoragie și/sau echimoze au fost asociate cu administrarea injecției. După administrarea toxinei botulinice au fost raportate, de asemenea, febră și simptome de gripă (vezi pct. 4.4).

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Informațiile despre frecvența efectelor adverse prezentate mai jos se bazează pe experiența clinică. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în studiile clinice și după punerea pe piață, în urma administrării Letybo

Clasificare pe organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	mai puțin frecvente	rinofaringită
	rare	herpes oral, foliculită*
Tulburări ale sistemului nervos	frecvente	cefalee
	mai puțin frecvente	disconfort la nivelul capului*
	rare	migrenă, amețea, parestezie, tulburări de vedere, disartrie
Tulburări oculare	mai puțin frecvente	ptoză palpebrală, blefarospasm, edem periorbital
	rare	hemoragie conjunctivală*, xeroftalmie, vedere încețoșată, dureri oculare*, tulburare a sensibilității palpebrale**

Clasificare pe organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	rare	hipoestezie faringiană
Tulburări gastro-intestinale	rare	constipație, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	rare	ptoză a sprâncenei, xerodermie, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	mai puțin frecvente	semnul Mephisto (ridicare laterală a sprâncenelor)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	frecvente	reacție la locul de administrare a injecției
	mai puțin frecvente	durere la nivelul locului de administrare a injecției, hematom la nivelul locului de administrare a injecției, edem la nivelul locului de administrare*, prurit la nivelul locului de administrare a injecției, conglomerat la nivelul locului de administrare a injecției, presiune la nivelul locului de administrare a injecției **
	rare	durere facială*, stare gripală, pirexie
Investigații diagnostice	rare	concentrație crescută de potasiu în sânge
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	mai puțin frecvente	contuzie, hematom periorbital*

Notă: Din numărul total de 1 162 pacienți tratați cu Letybo, evenimentele rare s-au manifestat la 1 singur subiect.

La stabilirea frecvențelor de apariție a evenimentelor adverse în studiile clinice și după punerea pe piață s-a aplicat o „abordare a scenariului cel mai pesimist”.

* reacții adverse la medicament în urma procedurii de administrare a injecției. Notă, această informație nu a fost reținută din studiul efectuat după punerea pe piață în Coreea.

** doar în studiul efectuat după punerea pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse asociate cu procedura

Reacțiile adverse asociate cu procedura, care au fost raportate în urma administrării Letybo sunt doar evenimente mai puțin frecvente și sunt frecvente doar în cazul în care sunt cumulate. Reacțiile mai puțin frecvente la nivelul locului de administrare a injecției includ durere, hematom, edem, prurit, conglomerat și presiune. Evenimentele rare raportate la nivelul locului de administrare a injecției includ durere și disconfort.

Riscul de răspândire a toxinei la distanță față de locul de administrare

Au fost raportate foarte rar în cazul toxinei botulinice reacții adverse posibil asociate cu răspândirea toxinei la distanță de locul de administrare (de exemplu slăbiciune musculară, disfagie, constipație sau pneumonie prin aspirație care poate fi letală) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București

011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome de supradozaj

Supradozajul cu Letybo depinde de doză, locul de administrare a injecției și proprietățile țesutului unde se face administrarea.

Nu s-au observat cazuri de toxicitate sistemică în urma injecției accidentale a toxinei botulinice de tip A. Dozele excesive pot produce paralizii neuromusculare generalizate și profunde, la nivel local sau la distanță. Nu s-au semnalat cazuri de ingerare a toxinei botulinice de tip A.

Semnele de supradozaj nu sunt vizibile imediat după injectare.

Abordarea terapeutică a supradozajului

În cazul producerii unei injecții sau ingerări accidentale, pacientul trebuie să se afle sub supraveghere medicală timp de mai multe zile, pentru semne și simptome de slăbiciune generală sau paralizie musculară. Trebuie avută în vedere internarea în spital a pacienților care prezintă simptome de intoxicare cu toxina botulinică de tip A (slăbiciune generalizată, ptoză, diplopie, tulburări de deglutiție și de vorbire sau pareză a mușchilor respiratori).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: miorelaxante, alte miorelaxante, miorelaxante periferice.
Codul ATC: M03AX01

Mecanism de acțiune

Neurotoxina botulinică de tip A *Clostridium botulinum* blochează eliberarea periferică a neurotransmițătorului acetilcolină la nivelul terminațiilor nervoase colinergice presinaptice, prin clivajul SNAP-25, o proteină indispensabilă reușitei cuplării și eliberării acetilcolinei din veziculele situate în interiorul terminațiilor nervoase, conducând la denervarea mușchiului și, prin urmare, la paralizie flască.

După injectare, există o legare inițială rapidă, cu mare afinitate, a toxinei de receptori specifici de pe suprafața celulelor. Aceasta este urmată de transferul toxinei prin membrana plasmatică prin endocitoză, mediată de receptori. În final, toxina este eliberată în citosol, iar procesul este însoțit de o inhibare progresivă a eliberării de acetilcolină. Semnele clinice sunt vizibile în 2-3 zile, cu efect maxim observat în decurs de 4 săptămâni de la administrare. Recuperarea are loc, de regulă, în 3-4 luni de la administrare, pe măsură ce terminațiile nervoase se refac și se leagă din nou de placa motorie.

Date clinice

Siguranța și eficacitatea Letybo a fost investigată în 3 studii pivot, dublu-orb, de fază 3 (BLESS I, BLESS II și BLESS III) în care au fost înrolați în total 955 de pacienți tratați cu Letybo și 317 de pacienți la care s-a administrat placebo, pentru 1 sesiune de tratament. În plus, au fost colectate date de la 854 de pacienți tratați cu Letybo într-o extensie deschisă a studiilor BLESS I și II pentru următoarele 1 până la 3 sesiuni de tratament. Datele suplimentare referitoare la indicația de riduri glabelare provin din programul de dezvoltare clinică desfășurat în Coreea, care a cuprins un studiu de fază 3 (HG-11-01) la 137 pacienți și un studiu după punerea pe piață (HG-13-02) la 815 pacienți.

Eficacitate

În studiile BLESS I, BLESS II și BLESS III, toți pacienții înrolați prezentau riduri glabelare moderate (27 % dintre pacienți) sau severe (73 % dintre pacienți) observate în momentul încruntării maxime. Injecțiile cu Letybo cu doza de 20 de unități au redus semnificativ severitatea ridurilor glabelare

observate în momentul încruntării maxime, măsurată prin evaluarea de către investigator și pacient a severității ridurilor glabulare pe o scală de 4 puncte a ridurilor faciale (FWS). Rate de răspuns semnificative statistic în favoarea Letybo au fost observate și la utilizarea scalei mai stricte de evaluare, care impune observarea îmbunătățirii de 2 puncte în FWS. Rate crescute de răspuns în favoarea Letybo au fost observate și la aplicarea unei definiții semnificative a răspunsului clinic pentru atingerea unui scor FWS 0 sau 1 (lipsă riduri sau linii fine), conform evaluării investigatorului, în săptămâna 4 (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2 Rata de răspuns de la situația inițială la săptămâna 4, la momentul încruntării maxime, pe baza scalei ridurilor faciale (FWS), în studiile BLESS I, BLESS II și BLESS III – Set complet de analize

	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
Stabilit de:	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
Rata de răspuns (n [%]): Reducerea scorului FWS de la moderat sau sever la fără riduri sau linii fine (se cerea o îmbunătățire de ≥ 2 puncte)^a						
Investigator ȘI pacient	246 (46,5 %)*	0 (0 %)	78 (48,8 %)*	1 (1,9 %)	172 (64,7 %)*	0 (0,0 %)
Investigator	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 %)
Rata de răspuns (%): Reducerea scorului FWS de la moderat sau sever la fără riduri sau linii fine^b						
Investigator	393 (74,3 %)*	3 (1,7 %)	136 (85,0 %)*	2 (3,8 %)	218 (82,0 %)*	1 (1,1 %)

*valoarea $p < 0,001$ pentru testul Cochran–Mantel–Haenszel pentru diferența între Letybo și placebo;

N: numărul de pacienți randomizați, n: numărul de respondenți

^a Rezultatul primar al eficacității

^b Analiză post-hoc

Un total de 38,3 % dintre subiecții tratați cu Letybo au prezentat o îmbunătățire de 3 puncte a severității ridurilor, pornind de la o situație inițială cu riduri severe (scor FWS 3) la lipsa ridurilor (scor FWS 0) în săptămâna 4, conform evaluării investigatorului

Ameliorarea ridurilor glabulare (pe baza unei îmbunătățiri sub forma unei reduceri ≥ 2 puncte în scorul FWS la momentul încruntării maxime, pe baza evaluării efectuate de subiect și de investigator) s-a observat inițial la o săptămână de la administrare și a atins efectul maxim în a doua săptămână după injectare. Durata efectului poate fi considerată a fi între 12 și 16 săptămâni (vezi figura 1).

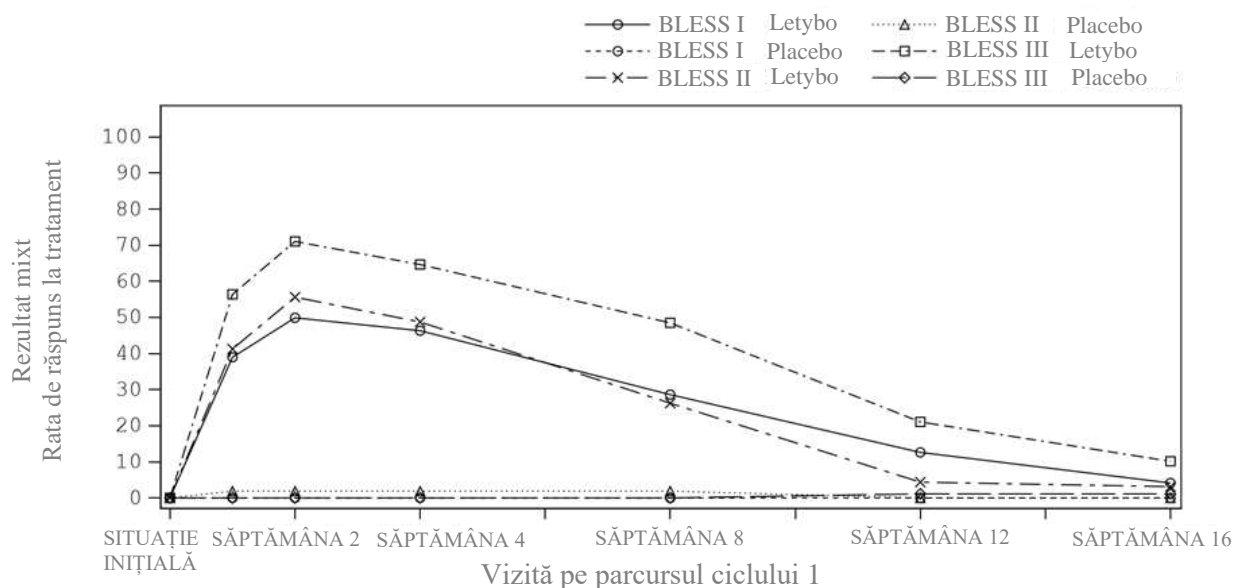


Figura 1 Durata de timp a ratei respondenților (îmbunătățire ≥ 2 puncte a FWS cerută atât la evaluarea subiectului cât și a investigatorului) pe parcursul ciclului 1 pentru tratamentul activ versus placebo în studiile pivot BLESS

Poate fi demonstrat faptul că rata respondenților care indică o reducere ≥ 1 punct în scorul FWS în repaus a fost statistic mai mare la grupul de tratament cu Letybo, comparativ cu grupul cu administrare de placebo: La patru săptămâni de la administrare, investigatorii au stabilit că 63,1 %, 59,4 %, și 61,3 % dintre pacienții tratați cu Letybo și 15,4 %, 5,7 % și 9,0 % dintre pacienții la care s-a administrat placebo au observat o îmbunătățire de ≥ 1 punct a scorului FWS în repaus în studiile BLESS I, BLESS II și respectiv BLESS III (valoarea p pentru diferențele între tratamente a fost $< 0,001$ pentru toate studiile).

Datele deschise referitoare la repetarea dozelor pe termen lung au confirmat că ratele de răspuns după al doilea, al treilea și al patrulea tratament cu Letybo pe perioada de un an a studiului au rămas crescute, deși, pe baza modului de structurare a studiului, ciclurile de repetare a dozelor de tratament au inclus unele tendințe spre lipsa răspunsului.

În conformitate cu noua scală modificată Skindex-16 referitoare la calitatea vieții în raport cu ridurile glabelare, peste 85 % dintre pacienții înrolați în studiu au raportat un impact psihologic negativ moderat până la sever din cauza ridurilor glabelare prezente în stadiul inițial, în timp ce aproximativ 15 % dintre pacienți au raportat un impact redus.

O îmbunătățire distinctă a impactului psihologic a fost observată la pacienții tratați cu Letybo, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, pe baza unei măsurători efectuate în conformitate cu scala modificată Skindex-16 referitoare la calitatea vieții în raport cu ridurile glabelare.

Au fost înregistrate rezultate cosmetice favorabile raportate de pacienți pe scară largă, precum și un grad crescut de satisfacție față de rezultat.

Siguranța

Pe durata tratamentului dublu-orb în BLESS I, BLESS II și BLESS III, 33 (3,5 %) pacienții au manifestat TEAEs considerate a fi cel puțin asociate cu Letybo și 8 (2,5 %) pacienți au manifestat TEAEs considerate a fi cel puțin asociate cu tratamentul placebo. Pe durata tratamentului deschis, 46 (5,4 %) pacienți au manifestat TEAEs considerate a fi cel puțin asociate cu tratamentul cu Letybo (inclusiv până la 3 cicluri de tratament). Niciunul dintre aceste efecte adverse nu au fost considerate grave. Rezultatele au fost consistente cu studiul suplimentar de fază 3 HG-11-01 la ridurile glabelare.

În BLESS I, BLESS II și BLESS III, formarea anticorpilor a fost evaluată înaintea fiecărui tratament, la 4 săptămâni după fiecare tratament și la vizita finală în cadrul studiului. La niciunul dintre pacienți nu au fost detectați anticorpi neutralizanți după administrarea Letybo.

Date după punerea pe piață

Datele după punerea pe piață, inclusiv datele rezultate în urma unui studiu asupra ridurilor glabelare efectuat după punerea pe piață (HG-13-02) în care au fost înrolați 815 pacienți, sunt consistente cu datele obținute în studiile clinice.

Vârstnici

În studiile BLESS I, BLESS II și BLESS III, per ansamblu, 152/1 272 (11,91 %) dintre pacienți aveau vârsta ≥ 65 ani la momentul selecției. Nu a fost înrolat niciun pacient cu vârsta > 75 de ani. Rata mixtă a răspunsului în săptămâna 4 (rezultatul primar) pentru pacienții tratați cu Letybo a fost mai scăzută la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani la 46/118 (39,0 %), față de pacienții cu vârsta < 65 ani la 450/839 (53,6 %) pentru studiile BLESS I, BLESS II și BLESS III combinate, însă s-a menținut la un nivel ridicat, relevant clinic. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative în ratele generale ale pacienților care au raportat reacții adverse care au necesitat tratament (TEAEs) asociate tratamentului dublu-orb cu Letybo în 3 studii combinate (3,7 % și 1,7 % la pacienți cu vârsta < 65 ani și ≥ 65 ani, respectiv, luând în calcul TEAEs asociate cu medicamentul și/sau procedura de injecție).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Letybo la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul ridurilor musculare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este de așteptat ca toxina botulinică de tip A să fie prezentă la valori detectabile în sângele periferic ca urmare a administrării intramusculare a dozei recomandate de 20 de unități.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile asupra toxicității dozelor unice și repetate, în urma injecțiilor intramusculare săptămânale și lunare cu BoNT/A-DP la șobolani au demonstrat paralizia musculaturii injectate, ca urmare a administrării dozei, cu efecte de reducere a locomoției, apetență scăzută, pierdere în greutate, scădere a nivelului de creatinină în urma atrofiei musculare, ca o consecință a paraliziei musculare și a agilității reduse a animalelor. La doze de până la 15 U/kg nu au fost semnalate alte efecte adverse locale sau sistemice cu relevanță toxicologică.

Într-un studiu de dezvoltare embrion-fetală, cu administrare intramusculară zilnică a BoNT/A-DP până la doza de 8 U/kg, din ziua gestațională 5 la ziua 16 la femele de șobolan gestante, au fost evidente paralizia musculară dependentă de doză, asociată cu atrofie musculară, scăderea în greutate și regiune perineală murdară. S-a observat osificare fetală întârziată și o reducere a greutateii fetale ($\geq 20\%$), însă nu au fost semnalate malformații, aceste rezultate fiind interpretate ca o consecință secundară a toxicității materne, prin asociere cu experiența acumulată cu alte medicamente similare care conțin toxină botulinică tip A. Nu au fost evaluate efectele dezvoltării peri și postnatale.

Reacțiile adverse asupra fertilității la masculi și femele au fost observate și la alte medicamente care conțin toxină botulinică tip A administrate în doze mari.

Nu au fost efectuate studii privind genotoxicitatea, antigenitatea, carcinogenitatea și fertilitatea cu BoNT/A-DP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Albumină umană
Clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

Soluție reconstituită

A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică a soluției pregătite pentru utilizare pentru 24 ore la 2 °C.

Din punct de vedere microbiologic, se recomandă utilizarea imediată a medicamentului. În cazul în care soluția nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2 până la 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea (etc) au fost efectuate în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2 °C până la 8 °C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 5 ml din sticlă incoloră (sticlă tip 1) prevăzut cu dop (cauciuc clorobutilic) și sigiliu (aluminiu).

Cutii cu 1 flacon sau 2 flacoane.

Ambalaj multiplu cu 2 flacoane (2 cutii a câte 1 flacon)

Ambalaj multiplu cu 6 flacoane (6 cutii a câte 1 flacon)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiunile privind administrarea, manipularea și eliminarea trebuie urmate cu strictețe.

Reconstituirea trebuie efectuată conform ghidurilor de practică medicală, în special, cu privire la asepsie.

Ca solvent de diluare pentru reconstituirea Letybo se va utiliza soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), adăugată într-un volum de 1,25 ml.

Se recomandă reconstituirea conținutului flaconului și pregătirea seringii pe o suprafață acoperită cu hârtie plastifiată, pentru a putea recupera orice deversări. Soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) se extrage într-o seringă și trebuie injectată lent în flacon, pentru a evita formarea spumei/a bulelor sau agitarea viguroasă, care ar putea cauza denaturarea. În cazul în care nu se formează vidul necesar pentru tragerea solventului în flacon, respectivul flacon trebuie eliminat. Medicamentul Letybo în stare reconstituită se prezintă ca o soluție limpede, incoloră, fără particule. Înainte de utilizare, flaconul trebuie inspectat pentru a garanta că medicamentul nu prezintă particule în suspensie.

Se interzice utilizarea medicamentului Letybo în cazul în care soluția reconstituită este tulbure sau prezintă particule în suspensie.

Orice soluție injectabilă care a fost păstrată pentru mai mult de 24 ore trebuie eliminată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Procedura care trebuie urmată pentru eliminarea în condiții de siguranță a flacoanelor, seringilor și materialelor utilizate

Pentru eliminarea în siguranță, pulberea Letybo ne-reconstituită trebuie reconstituită în flacon cu o cantitate mică de apă, apoi trebuie sterilizată în autoclav. Toate flacoanele goale, flacoanele cu soluție reziduală, seringile sau deversările trebuie sterilizate în autoclav. Alternativ, resturile de Letybo pot fi inactivate cu soluție diluată de hidroxid de sodiu (0,1 N NaOH) sau cu soluție diluată de hipoclorit de sodiu (0,5 % sau 1 % NaOCl).

După inactivare, flacoanele, seringile și materialele utilizate nu trebuie golite și trebuie aruncate în recipiente adecvate și eliminate, similar medicamentelor biologice cu risc de contaminare, în conformitate cu reglementările locale.

Recomandări în cazul unui incident în timpul manipulării toxinei botulinice

- Orice deversare de medicament trebuie curățată: fie cu un material absorbant înmuiat într-o soluție de hipoclorit de sodiu în cazul medicamentului sub formă de pulbere, fie cu un material absorbant uscat în cazul medicamentului reconstituit.
- Suprafețele contaminate trebuie curățate cu un material absorbant înmuiat într-o soluție de hipoclorit de sodiu și apoi uscate.
- Dacă un flacon este spart, se adună cu grijă cioburile de sticlă și se curăță medicamentul conform descrierii de mai sus, evitând tăieturile cutanate.
- În cazul în care medicamentul vine în contact cu pielea, zona afectată se spală cu o soluție de hipoclorit de sodiu și se clătește cu apă din abundență.
- În cazul în care medicamentul vine în contact cu ochii, zona afectată se clătește temeinic cu apă sau cu o soluție pentru spălare oculară.
- În cazul în care medicamentul vine în contact cu o plagă, cu o tăietură sau cu pielea înțepată, zona afectată se clătește temeinic cu apă și se aplică măsurile medicale corespunzătoare, în funcție de doza injectată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Austria
Tel: (+43) 2262 684 68 - 0
Fax: (+43) 2262 684 68 - 165
E-mail: office@croma.at

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14329/2022/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023