

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Letybo 50 yksikköä injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 50 yksikköä *Clostridium botulinum* -bakteerin tuottamaa tyyppin A botuliinitoksiinia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 0,1 ml liuosta sisältää 4 yksikköä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Letybo on tarkoitettu otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyvien kohtalaisen syvien tai syvien kulmakarvojen välisten pystysuorien uurteiden (glabellaariuurteiden) tilapäiseen silottamiseen < 75-vuotiaille aikuisille, kun uurteiden syvyydellä on huomattava psyykkinen vaikutus potilaaseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Letybo-valmistetta saavat antaa vain lääkärit, joilla on asianmukainen pätevyys ja kokemusta tästä hoidosta sekä tarvittavien välineiden käytöstä.

Annostus

Suosittelut annos on yhteensä 20 yksikköä jaettuna viiteen 4 yksikön (0,1 ml) injektioon: 2 injektiota kumpaankin kulmakarvan rypistäjälihakseeseen (*corrugator supercilii*) ja 1 injektio nirsolihakseen (*procerus*).

Eri valmisteiden botuliinitoksiiniyksiköt eivät ole keskenään vaihdettavissa.
Suositellut annokset eroavat muiden botuliinitoksiinivalmisteiden annoksista.

Hoitaja ei saa antaa useammin kuin kolmen kuukauden välein.

Jos aiempi hoitokerta ei ole aiheuttanut mitään haittavaikutuksia, seuraava hoitokerta voidaan antaa siten, että hoitokertojen välillä on vähintään kolmen kuukauden tauko.

Jos hoito ei ole onnistunut (ei merkittävää parannusta lähtötilanteesta) yhden kuukauden kuluessa aiemmasta hoitokerrasta, voidaan harkita seuraavia toimia:

- Analysoidaan epäonnistumisen syyt, esim. injektion antaminen väärin lihaksiin, virheellinen pistostekniikka, toksiniä neutralisoivien vasta-aineiden muodostuminen, riittämätön annos.
- Tyyppin A botuliinitoksiinihoidon sopivuus potilaalle arvioidaan uudelleen.

Toistuvien Letybo-injektoiden tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu 12 kuukautta pidemmältä ajanjaksolta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Letybo-valmisteen käytöstä yli 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole kliinisiä tietoja. Spesifiset annosmuutokset eivät ole tarpeen hoidettaessa yli 65-vuotiaita potilaita (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Letybo-valmistetta pediatriisille potilaille (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Lihakseen.

Käyttökuntoon saatettua Letybo-valmistetta saa käyttää vain yhden potilaan hoitoon yhtenä hoitokertana.

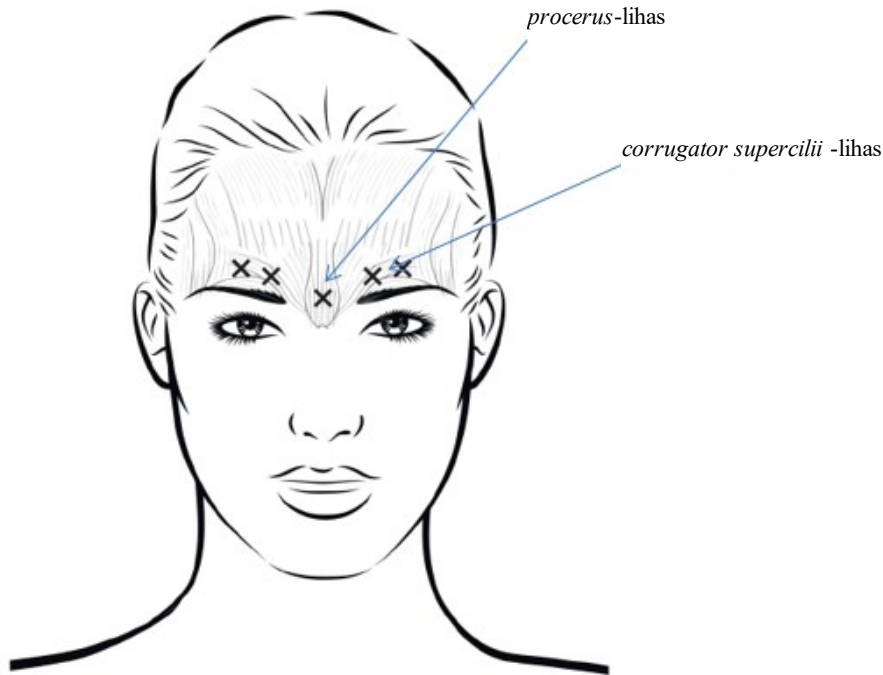
Ks. kohdasta 6.6 ohjeet laimentamisesta, käytöstä, käsittelystä ja injektioipullojen hävittämisestä.

Lihakseen annettavat injektiot tulee antaa sterilillä 1 ml:n insuliini- tai tuberkuliiniruisikulla, jossa on mitta-asteikko 0,01 ml:n välein, sekä 30–31 G:n neulalla.

Steriliin ruiskuun vedetään 0,5 ml asianmukaisesti käyttökuntoon saatettua liuosta, ja ruiskun runko-osassa mahdollisesti olevat ilmakuplat poistetaan. Lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisessa käytetty neula irrotetaan ja vaihdetaan uuteen ennen injektion antamista.

On varottava, ettei Letybo-valmistetta injektoida verisuoneen.

Riippuomikomplikaation riskin pienentämiseksi on vältettävä injektioiden antamista yläluomen kohottajalihaksen (*levator palpebrae superioris*) lähelle, etenkin jos potilaan kulmakarvan alavetäjälihaskompleksi on suuri. Annettaessa kaksi injektiota kumpaankin kulmakarvan rypistäjälihakseen (*corrugator supercilii*) ensimmäinen injektio tulee antaa aivan kulmakarvan mediaalireunan yläpuolelle. Toinen injektio annetaan noin 1 cm supraorbitaalisen harjanteen (yläluomen yläosan yläpuolella tuntuva jäykkä luuharjanne) yläpuolelle, missä kulmakarvojen keskilinjat kohtaavat. Nirsolihaksen oikea pistoskohta sijaitsee aivan nenänvarren keskilinjan yläpuolella, missä kulmakarvojen mediaalipäiden väliin muodostuu vaakasuoria ryppyjä. Annettaessa injektiot kulmakarvojen rypistäjälihasten (*corrugator supercilii*) mediaalipäihin ja kulmakarvojen keskilinjaan pistoskohtien on oltava vähintään 1 cm:n etäisyydellä supraorbitaalisesta harjanteesta (yläluomen yläosan yläpuolella tuntuva jäykkä luuharjanne).



Varovaisuutta on noudatettava, ettei valmistetta pistetä vahingossa verisuoneen. Ennen injektiota silmäkuopan reunan alapuolta voidaan painaa voimakkaasti peukalolla tai etusormella, jotta estetään lääkevalmisteen leviäminen tälle alueelle. Neula tulee pistää ylä-mediaalisuuntaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Lihastoimintaan yleisesti vaikuttava sairaus (esim. *myasthenia gravis*, Lambert–Eatonin oireyhtymä, amyotrofinen lateraaliskleroosi).
Akuutti infektio tai tulehdus aiotussa pistoskohdassa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Glabellaarialueen lihasten anatomia sekä ympäröivät verisuoniston ja hermoston rakenteet sekä aiemmista kirurgisista toimenpiteistä anatomiaan mahdollisesti aiheutuneet muutokset on tunnettava ennen Letybo-valmisteen antoa. Injektointia herkkiin anatomisiin rakenteisiin on vältettävä.

Letybo-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos kohdelihaksessa on huomattavaa heikkoutta tai surkastumista.

Hoidon jälkeen on riippuun riski, ks. kohdasta 4.2 anto-ohjeet tämän riskin minimoimiseksi.

Toimenpiteeseen liittyvät tapahtumat

Muiden botuliinitoksiinihoitojen yhteydessä neulan aiheuttama kipu ja/tai ahdistus ovat johtaneet vasovagaalisiin reaktioihin, joita ovat olleet mm. ohimenevä oireinen hypotensio ja pyörtymisen.

Olemassaolevat neuromuskulaariset sairaudet

Jos potilaalla on tunnistamattomia neuromuskulaarisia sairauksia, kliinisesti merkittävien systeemisten vaikutusten, kuten vaikean dysfagian ja hengitystoiminnan heikentymisen, riski voi suurentua tyypin A botuliinitoksiinin tyypillisillä annoksilla.

Yliherkkyysreaktiot

Hyvin harvoissa tapauksissa botuliinitoksiini-injektion jälkeen saattaa ilmaantua anafylaktinen reaktio. Siksi adrenaliinia tai jotain muuta anafylaksian hoitoon käytettävää lääkettä on oltava saatavilla.

Paikalliset tai kauas antopaikasta levinneet toksiinivaikutukset

Haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä toksiinin leviämiseen kauas antopaikasta, on raportoitu botuliinitoksiinin käytön yhteydessä hyvin harvoin (ks. kohta 4.8). Hoitoannoksia saavilla potilailla voi ilmetä liiallista lihasheikkoutta.

Nielemis- ja hengitysvaikeudet ovat vakavia ja voivat johtaa kuolemaan. Letybo-injektioita ei suositella potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt dysfagiaa ja aspiraatiota.

Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee nielemis-, puhe- tai hengityshäiriöitä.

Vasta-aineiden muodostuminen

Annosten antaminen liian usein tai liian suuret annokset saattavat suurentaa vasta-aineiden muodostumisen riskiä. Vasta-aineiden muodostuminen voi aiheuttaa tyypin A botuliinitoksiinihoidon epäonnistumisen myös muissa käyttöaiheissa.

Verenvuotohäiriöt

Varovaisuutta on noudatettava, jos Letybo-valmistetta käytetään verenvuotohäiriöpotilaille, sillä injektio voi aiheuttaa mustelmia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annettun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Tässä käyttöaiheessa ei ole raportoitu muita kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Teoriassa on mahdollista, että aminoglykosidiantibiootit, spektinomysiini tai muut hermo-lihasliitokseen vaikuttavat lääkkeet (esim. hermo-lihasliitoksen salpaajat) voimistavat botuliinitoksiinin vaikutusta.

Ei tiedetä, millainen vaikutus samanaikaisesti tai useiden kuukausien sisällä annetuilla botuliinitoksiinin eri serotyypeillä on. Toisen botuliinitoksiinin anto ennen aiemmin annettua botuliinitoksiinin vaikutusten häviämistä voi pahentaa voimakasta neuromuskulaarista heikkoutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja tyypin A botuliinitoksiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Letybo-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Letybo ihmisen rintamaitoon. Letybo-valmisteen käyttöä ei suositella rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa riittäviä tietoja tyyppin A botuliinitoksiinin käytön vaikutuksista hedelmällisyyteen naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi. Uros- ja naarasrotilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Tyyppin A botuliinitoksiinin käyttöön on kuitenkin liittynyt voimattomuutta, lihasheikkoutta, heitehuimausta ja näköhäiriöitä, jotka voivat vaikuttaa ajamiseen ja koneiden käyttöön.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Letybo-valmisteen turvallisuutta arvioitiin kolmessa vaiheen 3 kliinisessä avaintutkimuksessa, joihin kaikkiin sisältyi lumekontrolloitu vaihe (sykli 1) ja pitkäkestoinen jatkovaihe (syklit 2–4). Tutkimukset kattoivat enintään vuoden pituisen ajanjakson, ja niihin osallistui 1 162 Letybo-valmistetta saanutta potilasta. Tukea löydöksille on saatu myös Koreassa tehdystä vaiheen 3 tutkimuksesta, joka koski glabellaariuurteita, sekä markkinoille tulon jälkeen kertyneistä tiedoista.

Haittavaikutukset voivat liittyä tutkimuslääkkeeseen (Letybo), injektioimenpiteeseen tai molempiin. Yleensä haittavaikutukset ilmenevät muutaman päivän sisällä injektioista ja ovat ohimeneviä. Useimmat raportoidut haittatapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Glabellaariurteiden hoitoon käytetyllä Letybo-valmisteella tehdyissä kolmessa avaintutkimuksessa yleisimpiä (raportoitiin vähintään 2 potilaalla, jotka saivat Letybo-hoitoa syklin 1 aikana) haittavaikutuksia olivat päänsärky (1,7 %:lla potilaista), pistoskohdan kipu (0,3 %:lla potilaista) ja riippuluomi, blefarospasmi, epämiellyttävä tunne päässä ja ruhje (kaikkia 0,2 %:lla potilaista).

Injektioon on liittynyt paikallista kipua, tulehdusta, parestesiaa, hypestesiaa, arkuutta, turvotusta, punoitusta, paikallisia infektioita, verenvuotoa ja/tai mustelmanmuodostusta. Botuliinitoksiini-injektioiden jälkeen on raportoitu myös kuumetta ja influenssan kaltaista oireyhtymää (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa on kliiniseen kokemukseen perustuvia tietoja haittavaikutusten yleisyyksistä. Yleisyysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1: Kliinisissä ja markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa Letybo-valmisteen antamisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	melko harvinainen	nasofaryngiitti
	harvinainen	huuliherpes, follikuliitti*
Hermosto	yleinen	päänsärky
	melko harvinainen	epämiellyttävä tunne päässä*
	harvinainen	migreeni, heitehuimaus, parestesia, näkökenttäpuutos, dysartria
Silmät	melko harvinainen	riippuluomi, blefarospasmi, periorbitaalinen edeema
	harvinainen	sidekalvon verenvuoto*, kuivat silmät, näön hämärtyminen, silmäkipu*, silmäluomen tuntohäiriö**

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	harvinainen	faryngeaalinen hypestesia
Ruoansulatuselimistö	harvinainen	ummetus, pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudosis	harvinainen	kulmakarvaptioosi, kuiva iho, nokkosihottuma,
Luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinainen	Mefiston merkki (kulmakarvojen lateraalinen kohoaminen)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	pistoskohdan reaktio
	melko harvinainen	pistoskohdan kipu, pistoskohdan mustelma, antokohdan turvotus*, pistoskohdan kutina, pistoskohdan kyhmy, paineen tunne pistoskohdassa**
	harvinainen	kasvokipu*, influenssan kaltainen sairaus, kuume
Tutkimukset	harvinainen	veren kaliumpitoisuuden suureneminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	melko harvinainen	ruhje, periorbitaalinen hematooma*

Huomautus: Letybo-hoitoa saaneista 1 162 potilaasta vain yhdellä esiintyi harvinaisia tapahtumia. Kun kliinisissä ja markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa esiintyi tapahtumia, yleisyydet määritettiin pahimman tapauksen mukaan.

* injektioitoimenpiteeseen liittyvä haittavaikutus. Huom.! Näitä tietoja ei kerätty Koreassa tehdyssä markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa.

** vain markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valmisteen antoon liittyvät haittavaikutukset

Valmisteen antoon liittyvät haittavaikutukset, joita on raportoitu Letybo-valmisteen antamisen jälkeen, ovat yksittäin tarkasteltuina melko harvinaisia mutta yhdessä tarkasteltuina yleisiä. Pistoskohdan melko harvinaisia reaktioita ovat kipu, mustelmanmuodostus, turvotus, kutina, kyhmy ja paineen tunne. Harvinaisia pistoskohdan tapahtumia ovat kipu ja epämiellyttävä tunne.

Toksiinin leviämiskauemmas antopaikasta

Haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä toksiinin leviämiseen kauas antopaikasta (esim. lihasheikkous, dysfagia, ummetus tai aspiraatiokeuhkokuume, joka voi johtaa kuolemaan), on raportoitu hyvin harvoin botuliinitoksiinin yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet

Letybo-yliannostus riippuu annoksesta, pistoskohdasta ja alla olevien kudosten ominaisuuksista.

Vahingossa annetun tyyppin A botuliinitoksiini-injektion ei ole havaittu aiheuttaneen systeemistä toksisuutta. Liian suuret annokset voivat aiheuttaa paikallisia tai kaukana antopaikasta olevia, yleistyneitä ja voimakkaita neuromuskulaarisen halvauksen oireita. Tyyppin A botuliinitoksiinin nielemistapauksia ei ole raportoitu.

Yliannostuksen merkit eivät välttämättä ilmene heti injektion jälkeen.

Yliannostuksen hoito

Jos valmistetta injektoidaan tai niellään vahingossa, potilaan on oltava lääkärin seurannassa yleisen heikkouden tai lihashalvauksen merkkien ja oireiden varalta. Sairaalahoittoa tulee harkita, jos potilaalla esiintyy tyypin A botuliinitoksiinin aiheuttaman myrkytyksen oireita (yleistynyt heikkous, ptoosi, diplopia, nielemis- ja puhehäiriöt tai hengitysilhasten halvaus).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lihasrelaksantit, muut perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit.
ATC-koodi: M03AX01

Vaikutusmekanismi

Tyypin A *Clostridium botulinum*-neurotoksiini estää neurotransmitteri asetyylikoliinin perifeerisen vapautumisen hermo-lihasliitoksen presynaptisissa kolinergisissä hermopäätteissä pilkkomalla SNAP 25 - proteiinin, joka on välttämätön asetyylikoliinin kiinnittymiselle ja vapautumiselle hermopäätteiden vesikkeleistä. Tämä johtaa lihaksen denervaatioon ja siten halvaantumiseen.

Injektoinnin jälkeen toksiini sitoutuu aluksi nopeasti suurella affiniteetilla tiettyihin solujen pintareseptoreihin. Sitten toksiini siirtyy solukalvon läpi reseptorivälitteisen endosytoosin avulla. Lopulta toksiini vapautuu sytosoliin, mikä johtaa progressiiviseen asetyylikoliinin vapautumisen estymiseen. Kliiniset merkit ilmenevät 2–3 päivän kuluessa, ja suurin vaikutus näkyy 4 viikon kuluessa injektion antamisesta. Injektion jälkeen palautuminen tapahtuu yleensä 3–4 kuukauden kuluessa, kun hermopäätteet kasvavat uudestaan ja kytkeytyvät uudelleen päätelevyihin.

Kliiniset tiedot

Letybo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kolmessa kaksoissokkoutetussa vaiheen 3 avaintutkimuksessa (BLESS I, BLESS II ja BLESS III), joissa yhteensä 955 potilasta sai Letybo-valmistetta ja 317 potilasta sai lumelääkettä yhdellä hoitokerralla. Lisäksi saatavilla on tietoa 854 potilaasta, jotka saivat Letybo-valmistetta BLESS I- ja II-tutkimusten sokkouttamattomassa jatkovaiheessa vielä 1–3 hoitokerralla. Löydöksiä tukevia tietoja glabellaariuurteiden hoidosta on saatu Koreassa tehdystä kliinisestä kehitysohjelmasta, johon sisältyi 137 potilaalla tehty vaiheen 3 tutkimus (HG-11-01) ja 815 potilaalla tehty markkinoille tulon jälkeinen tutkimus (HG-13-02).

Teho

BLESS I-, BLESS II- ja BLESS III -tutkimuksissa kaikilla potilailla oli lähtötilanteessa otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyviä kohtalaisen syviä (27 % potilaista) tai syviä (73 % potilaista) glabellaariuurteita. Letybo, jota annettiin 20 yksikön annoksena, vähensi merkittävästi otsan voimakkaan rypistyksen seurauksena syntyvien glabellaariuurteiden syvyyttä, kun mittarina oli tutkijan ja potilaan arvio glabellaariuurteiden syvyydestä 4-pisteisellä kasvojen uurteiden asteikolla (Facial Wrinkle Scale, FWS). Letybo-hoitoa suosivia, tilastollisesti merkitseviä vasteprosentteja todettiin, kun päätetapahtuman saavuttaminen edellytti 2 pisteen paranemaa FWS-asteikolla. Letybo-hoitoa suosivia suuria vasteprosentteja todettiin myös sovellettaessa kliinisesti merkittävän vasteen määrittelemää eli FWS-pistearvoa 0 tai 1 (ei uurteita tai lieviä uurteita) tutkijan suorittaman arvion mukaan viikolla 4 (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 Vasteprosentit lähtötilanteesta viikolle 4 kasvojen uurteiden asteikolla (FWS) otsaa voimakkaasti rypistettäessä BLESS I-, BLESS II- ja BLESS III -tutkimuksissa – koko analysoitava populaatio

	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
Arvioija:	Letybo (N = 529)	Lumelääke (N = 175)	Letybo (N = 160)	Lumelääke (N = 53)	Letybo (N = 266)	Lumelääke (N = 89)
<i>Vasteprosentti (n [%]): FWS-pistemäärän väheneminen kohtalaisen syvistä tai syvistä uurteista uurteiden puuttumiseen tai lieviin uurteisiin (≥ 2 pisteen paranema vaadittiin)^a</i>						
Tutkija JA potilas	246 (46,5 %)*	0 (0%)	78 (48,8 %)*	1 (1,9 %)	172 (64,7 %)*	0 (0,0 %)
Tutkija	348 (65,8 %)*	1 (0,6 %)	120 (75,0 %)*	1 (1,9 %)	209 (78,6 %)*	1 (1,1 %)
Potilas	290 (54,8 %)*	0 (0%)	83 (51,9 %)*	1 (1,9 %)	183 (68,8 %)*	0 (0,0 %)
<i>Vasteprosentti (%): FWS-pistemäärän väheneminen kohtalaisen syvistä tai syvistä uurteista uurteiden puuttumiseen tai lieviin uurteisiin^b</i>						
Tutkija	393 (74,3 %)*	3 (1,7 %)	136 (85,0 %)*	2 (3,8 %)	218 (82,0 %)*	1 (1,1 %)

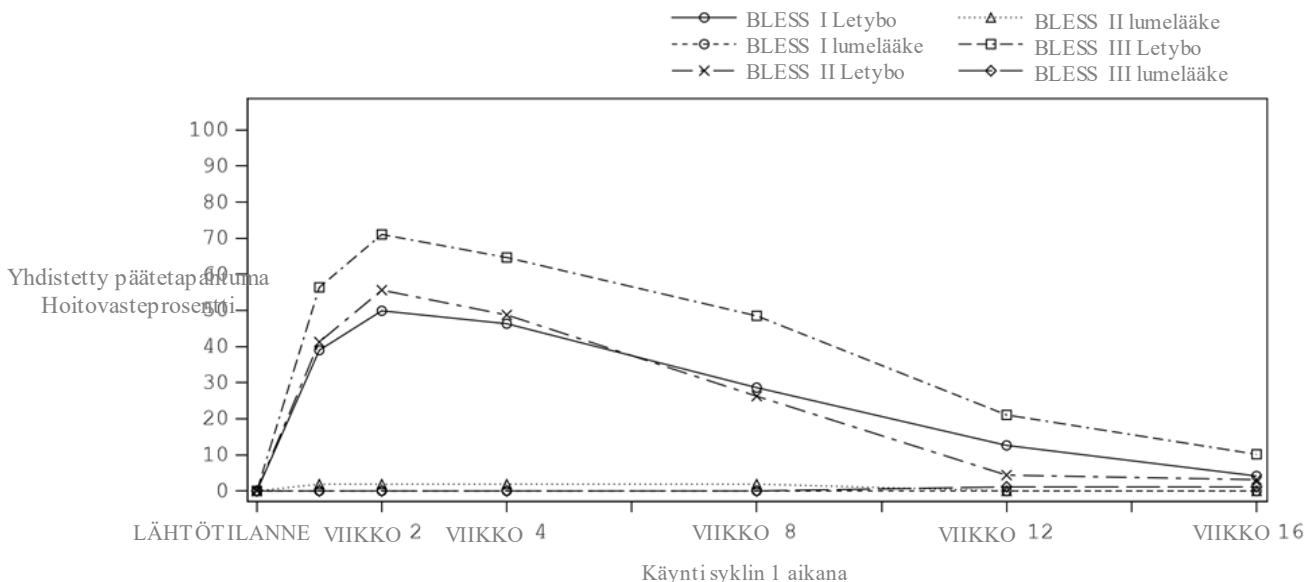
* p-arvo < 0,001 Cochran–Mantel–Haenszelin testissä Letybo-valmisteen ja lumelääkkeen väliselle erolle; N: satunnaistettujen potilaiden lukumäärä, n: vasteen saavuttaneiden lukumäärä

^a Ensisijainen tehon päätetapahtuma

^b Post hoc -analyysi

Viikolla 4 uurteiden voimakkuus oli vähentynyt 3 pisteellä lähtötilanteen syvistä uurteista (FWS-aste 3) uurteiden puuttumiseen (FWS-aste 0) yhteensä 38,3 %:lla Letybo-hoitoa saaneista potilaista tutkijan arvion mukaan.

Glabellaariuurteiden väheneminen (perustui ≥ 2 pisteen vähenemään FWS-pistearvossa otsaa voimakkaasti rypistettäessä sekä potilaan että tutkijan arvion mukaan) alkoi viikon kuluessa injektioista, ja suurin vaikutus saavutettiin toisella viikolla injektion jälkeen. Vaikutuksen keston voidaan katsoa olevan 12–16 viikkoa (ks. kuva 1).



Kuva 1 Vasteprosentit (sekä potilaan että tutkijan arvioima ≥ 2 pisteen paranema FWS-pistearvossa vaadittiin) ajan mittaan syklin 1 aikana vaikuttavaa hoitoa vs. lume hoitoa saaneilla BLESS-avaintutkimuksissa

Voitiin osoittaa, että ≥ 1 pisteen vähenemän FWS-pistearvossa (levossa) saavuttaneiden hoitoon vastanneiden potilaiden prosenttiosuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi Letybo-ryhmässä kuin

lumeryhmässä: Kun injektiosta oli kulunut neljä viikkoa, tutkijoiden arvion mukaan ≥ 1 pisteen paraneman FWS-pistearvossa (levossa) BLESS I-, BLESS II- ja BLESS III -tutkimuksissa oli saavuttanut 63,1 %, 59,4 % ja 61,3 % Letybo-hoitoa saaneista potilaista sekä 15,4 %, 5,7 % ja 9,0 % lumelääkettä saaneista potilaista (hoitoerojen p-arvo oli kaikissa tutkimuksissa $< 0,001$).

Toistuvista annoksista saadut avoimet pitkäaikaistiedot vahvistivat, että vasteprosentit pysyivät suurina vuoden kestäneen tutkimusvaiheen aikana annettujen toisen, kolmannen ja neljännen Letybo-hoidon jälkeen, vaikka tutkimusasetelman perusteella uusintahoitosykleihin liittyi jonkin verran suuntausta vasteen puuttumiseen.

Äskettäin kehitetyn Modified Skindex-16 Glabellar Line Quality of Life Scale -elämänlaatuasteikon mukaan yli 85 % tutkimuksiin osallistuneista potilaista koki glabellaariuurteiden kielteisen psyykkisen vaikutuksen olevan kohtalainen tai voimakas lähtötilanteessa, ja noin 15 % potilaista koki vaikutuksen olevan lievä.

Modified Skindex-16 Glabellar Line Quality of Life Scale -elämänlaatuasteikon mukaan Letybo-hoidon myönteinen psyykinen vaikutus oli huomattava lumehoitoon verrattuna.

Potilaat raportoivat yleisesti ottaen myönteisiä kosmeettisia lopputuloksia sekä huomattavaa tyytyväisyyttä lopputulokseen.

Turvallisuus

BLESS I-, BLESS II- ja BLESS III -tutkimusten kaksoissokkoutetun hoidon aikana 33 potilaalla (3,5 %) esiintyi hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia (TEAE), joiden katsottiin ainakin mahdollisesti liittyvän Letybo-hoitoon, ja 8 potilaalla (2,5 %) esiintyi hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia, joiden katsottiin ainakin mahdollisesti liittyvän lumehoittoon. Avoimen hoidon aikana 46 potilaalla (5,4 %) esiintyi hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia, joiden katsottiin ainakin mahdollisesti liittyvän Letybo-hoitoon (enintään 3 hoitosykliä). Mitään näistä hoitoon liittyvistä haittatapahtumista ei pidetty vakavina. Tulokset olivat yhtäpitäviä glabellaariuurteita koskevan vaiheen 3 HG-11-01-tutkimuksen kanssa.

BLESS I-, BLESS II- ja BLESS III -tutkimuksissa vasta-ainemuodostusta arvioitiin ennen kutakin hoitoa, 4 viikkoa kunkin hoidon jälkeen ja viimeisellä tutkimuskäynnillä. Yhdelläkään potilaalla ei todettu neutralisoivia vasta-aineita Letybo-valmisteeseen antamisen jälkeen.

Markkinoille tulon jälkeen saadut tiedot

Markkinoille tulon jälkeen saadut tiedot, mukaan lukien markkinoille tulon jälkeen 815 potilaalla tehdystä, glabellaariuurteita koskevasta tutkimuksesta (HG-13-02) saadut tiedot, ovat yhtäpitäviä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen kanssa.

Iäkkäät potilaat

BLESS I-, BLESS II- ja BLESS III -tutkimuksissa kaikkiaan 152 potilasta 1 272:sta (11,91 %) oli seulontavaiheessa ≥ 65 -vuotiaita. Yksikään potilas ei ollut > 75 -vuotias. Yhdistetty vasteprosentti viikolla 4 (ensisijainen päätetapahtuma) Letybo-hoitoa saaneilla potilailla oli pienempi ≥ 65 -vuotiailla potilailla (46/118 [39,0 %]) kuin < 65 -vuotiailla potilailla (450/839 [53,6 %]) BLESS I-, BLESS II- ja BLESS III -tutkimuksissa yhteensä. Näissä kolmessa tutkimuksessa ei ollut yleisesti ottaen suuria eroja niiden potilaiden määrässä, joilla esiintyi hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia, joiden katsottiin liittyvän kaksoissokkoutettuun Letybo-hoitoon (< 65 -vuotiailla potilailla 3,7 % ja ≥ 65 -vuotiailla potilailla 1,7 %, kun lääkkeeseen liittyvät ja/tai injektioitoimenpiteeseen liittyvät hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat otettiin huomioon).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Letybo-valmisteeseen käytöstä lihaksista johtuvien uurteiden hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Tyyppin A botuliinitoksiinia ei odoteta esiintyvän perifeerisessä veressä mitattavissa olevina pitoisuuksina suositellun 20 yksikön annoksen lihakseen injektoinnin jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annosten ja toistuvien annosten toksisuutta selvittäneet tutkimukset, joissa rotille annettiin viikoittain tai kuukausittain BoNT/A-DP-injektioita lihakseen, osoittivat injektoidun lihaksen halvauksen riippuvan annoksesta. Seurauksena oli liikkumiskyvyn heikentymistä, ruoankulutuksen vähenemistä, painon laskua ja lihasten surkastumisesta johtuvaa kreatiniiniarvon pienenemistä, minkä katsottiin johtuvan lihasten halvaantumisen ja eläinten ketteryyden heikentymisestä. Enintään 15 U/kg -annoksilla ei havaittu muita vaikeita, paikallisia tai systeemisiä, toksikologiselta kannalta oleellisia haittavaikutuksia.

Alkion- ja sikiönkehitystä selvittäneessä tutkimuksessa, joissa tiineille rotille annettiin päivittäin BoNT/A-DP-injektioita (annos enintään 8 U/kg) tiineyden päivinä 5–16, emoilla todettiin annoksesta riippuvaa lihasten halvaantumista, joka johti lihasten surkastumiseen, painon laskuun ja välilihan seudun likaantumiseen. Sikiöillä havaittiin luutumisen viivästymistä ja painon laskua ($\geq 20\%$) mutta ei epämuodostumia. Nämä tulkittiin emoon kohdistuvan toksisuuden sekundaarisiksi seurauksiksi muista tyyppin A botuliinitoksiinia sisältävistä valmisteista kertyneen kokemuksen mukaisesti. Peri-/postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei ole arvioitu.

Rotilla muiden tyyppin A botuliinitoksiinia sisältävien valmisteiden suurten annosten yhteydessä on todettu urosten ja naaraiden hedelmällisyyden heikkenemistä.

BoNT/A-DP:llä ei ole tehty genotoksisuus-, antigeenisuus-, karsinogeenisuus- tai hedelmällisyystutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

ihmisen albumiini
natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen on osoitettu 24 tunnin ajalta 2 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista / laimennusta (jne.) ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkkaasta lasista (tyypin 1 lasista) valmistettu 5 ml:n injektiopullo, jossa tulppa (klorobutyylikumia) ja avaamattomuuden osoittava sinetti (alumiinia).

Pakkaukset sisältävät 1 injektiopullon tai 2 injektiopulloa.

Monipakkaus sisältää 2 (2 x 1 kpl) injektiopulloa

Monipakkaus sisältää 6 (6 x 1 kpl) injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käytöstä, käsittelystä ja hävittämisestä annettuja ohjeita on noudatettava tarkasti.

Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä hyvien käytäntöjen mukaisesti, etenkin aseptiset seikat huomioon ottaen.

Letybo saatetaan käyttökuntoon laimentamalla se 0,9 %-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä, jota lisätään 1,25 ml.

Injektiopullon sisällön käyttökuntoon saattaminen ja ruiskun valmistelu on hyvä tehdä muovitetujen paperipyyhkeiden päällä mahdollisten roiskeiden varalta. Ruiskuun vedetään 0,9 %-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä, joka ruiskutetaan injektiopulloon varovasti, jotta vältetään vaahdon/ilmakuplien muodostuminen ja voimakas sekoittuminen, joka voi aiheuttaa valmisteiden denaturaation. Injektiopullo on hävitettävä, jos alipaine ei vedä liuotinta injektiopulloon. Käyttökuntoon saatettu Letybo on kirkas, väritön liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan hiukkasia. Injektiopullo on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä sen varmistamiseksi, ettei valmisteessa ole vieraita hiukkasia.

Letybo-valmistetta ei saa käyttää, jos käyttökuntoon saatettu liuos on sameaa tai sisältää hiukkasia.

Injektioneste on hävitettävä, jos sitä on säilytetty yli 24 tunnin ajan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Injektiopullojen, ruiskujen ja käytettyjen materiaalien turvallinen hävittäminen

Käyttökuntoon saattamaton Letybo hävitetään turvallisesti lisäämällä injektiopulloon hieman vettä ja autoklavoimalla se. Tyhjät injektiopullot, liuosjämiä sisältävät injektiopullot, ruiskut ja roiskunut liuos on autoklavoitava. Vaihtoehtoisesti jäljelle jäänyt Letybo voidaan inaktivoida laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella (0,1 N NaOH) tai laimennetulla natriumhypokloriittiliuoksella (0,5 % tai 1 % NaOCl).

Käytettyjä injektiopulloja, ruiskuja ja muita materiaaleja ei saa tyhjentää inaktiivoinnin jälkeen, vaan ne on laitettava asianmukaiseen astiaan ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Suositukset mahdollisiin vaaratilanteisiin botuliinitoksiinin käsittelyssä

- Kaikki roiskeet on pyyhittävä: joko natriumhypokloriittiliuoksella kostutetulla imukykyisellä materiaalilla, jos kyseessä on kuiva-aine, tai kuivalla imukykyisellä materiaalilla, jos kyseessä on käyttökuntoon saatettu valmiste.
- Kontaminoituneet pinnat on puhdistettava natriumhypokloriittiliuoksella kostutetulla imukykyisellä materiaalilla, minkä jälkeen pinnat kuivataan.
- Jos injektiopullo rikkoutuu, kerää varovasti lasinsirut ja pyyhi valmiste pois edellä annettujen ohjeiden mukaisesti. Varo, ettet saa lasinsiruista viiltohaavoja.
- Jos valmistetta pääsee iholle, pese altistunut alue natriumhypokloriittiliuoksella ja huuhtele sitten runsaalla vedellä.
- Jos valmistetta pääsee silmiin, huuhtele silmät perusteellisesti runsaalla vedellä tai silmähuuhteluliuoksella.

- Jos valmistetta pääsee haavaan, viiltohaavaan tai rikkoutuneelle iholle, huuhtele altistunut alue huolellisesti runsaalla vedellä ja ryhdy sen jälkeen asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin pistetyn annoksen mukaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 41056

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.12.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Letybo 50 enheter pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 50 enheter botulinumtoxin typ A framställt av *Clostridium botulinum*. Efter beredning innehåller varje 0,1 ml av lösningen 4 enheter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.
Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Letybo är avsett för tillfällig förbättring av förekomsten av måttliga till kraftiga vertikala linjer mellan ögonbrynen hos vuxna < 75 år som syns vid maximalt rynkad panna (glabellära linjer) när ansiktslinjerna är så kraftiga att de har en betydande psykologisk påverkan.

4.2 Dosering och administreringsätt

Letybo ska endast administreras av läkare med rätt kvalifikationer och erfarenhet av denna behandling och användningen av den utrustning som krävs.

Dosering

Den rekommenderade dosen är totalt 20 enheter uppdelat på fem injektioner med 4 enheter (0,1 ml) var: 2 injektioner i varje *corrugator supercilii*-muskel och 1 injektion i *procerus*-muskeln.

Botulinumtoxinenheter är inte utbytbara produkter emellan.

Dosrekommendationerna skiljer sig åt från andra beredningar med botulinumtoxin.

Behandlingsintervallen bör inte vara tätare än var tredje månad.

Om inga biverkningar uppstår efter den föregående behandlingen är initiering av ytterligare en behandling med ett intervall på minst tre månader mellan behandlingarna möjlig.

Om behandlingen har misslyckats en månad efter föregående behandling, dvs. om inga större förbättringar från utgångsläget har skett, kan följande tillvägagångssätt övervägas:

- Analys av orsakerna till misslyckat resultat, t.ex. injektion i fel muskler, felaktig injektionsteknik, bildandet av antikroppar som neutraliserar toxinerna, otillräcklig dos.
- Omvärdering av hur relevant behandling med botulinumtoxin typ A är.

Effekt och säkerhet av upprepade injektioner av Letybo under en längre period än 12 månader har inte utvärderats.

Särskilda populationer

Äldre population

Det finns inga kliniska data med Letybo hos patienter som är över 75 år. Inga specifika dosjusteringar krävs vid användning för äldre över 65 år (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Letybo för en pediatrik population (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Intramuskulär användning.

Letybo får, efter beredning, endast användas under ett behandlingstillfälle med injektioner per patient.

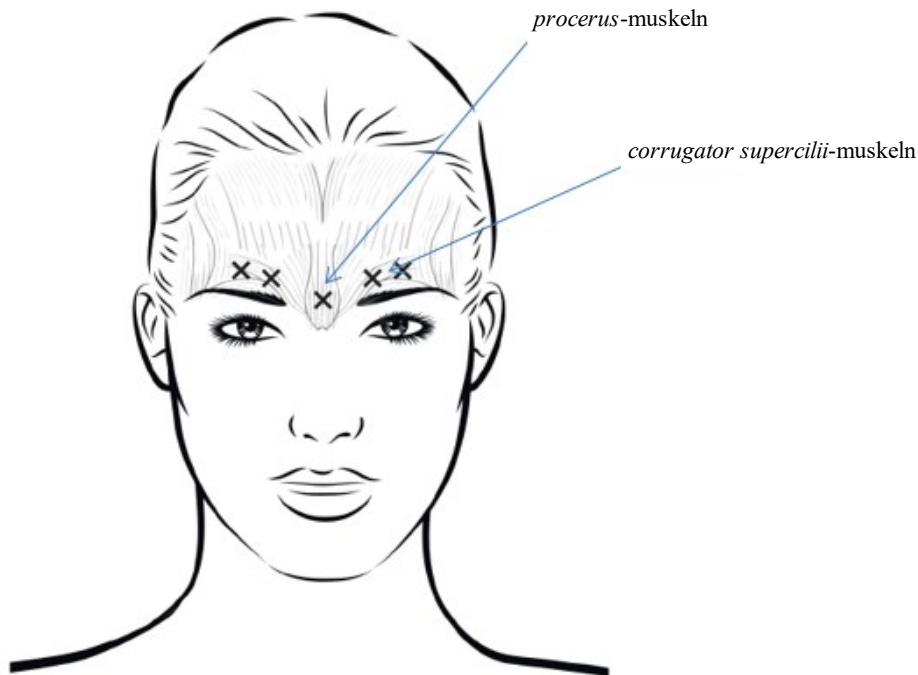
Anvisningar om spädning, användning, hantering och kassering av injektionsflaskorna finns i avsnitt 6.6.

Intramuskulära injektioner ska utföras med hjälp av en steril spruta av insulin- eller tuberkulintyp på 1 ml med graderingar på 0,01 ml och en kanyl på 30 till 31 g.

En volym på 0,5 ml korrekt beredd lösning ska dras upp i den sterila sprutan och eventuella luftbubblor i sprutcyllindern ska avlägsnas. Kanylen som används för beredning av läkemedlet ska avlägsnas och ersättas med en kanyl för administrering.

Var noga med att Letybo inte injiceras i ett blodkärl.

För att minska risken för komplikationen ögonlocksptos måste injektioner nära *levator palpebrae superioris*-muskeln undvikas, särskilt hos patienter med större depressorkomplex vid ögonbrynet. Vid injektion på två ställen i varje *corrugator supercilii*-muskel bör den första injektionen göras precis ovanför ögonbrynets mediala marginal. Den andra injektionen görs ungefär 1 cm ovanför ögonbrynsbenet (den stela, beniga gränsen som man kan känna ovanför den övre delen av det övre ögonlocket) där ögonbrynets mittlinjer möts. Injektionsstället i *procerus*-muskeln är precis ovanför mittlinjen på näsbryggan, där horisontella rynkor bildas mellan ögonbrynets mediala ändar. Vid injektion i de mediala ändarna av *corrugator supercilii*-musklerna och på ögonbrynets mittlinjer bör injektionsstället vara minst 1 cm från ögonbrynsbenet (den stela, beniga gränsen som man kan känna ovanför den övre delen av det övre ögonlocket).



Injektioner måste göras försiktigt för att undvika intravaskulära injektioner. Före injektion kan en tumme eller ett pekfinger placeras nedanför ögonhålans kant för att förhindra att läkemedlet sprids till detta område. Kanylen ska vara orienterad superiort och medialt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Allmänna störningar i muskelaktiviteten (t.ex. *myastenia gravis*, Lambert-Eatons myastent syndrom, amyotrofisk lateralskleros).
Akut infektion eller inflammation vid de föreslagna injektionsställena.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Anatomin i musklerna och kringliggande vasculära strukturer eller nervstrukturer i den glabellära regionen samt eventuella förändringar i anatomin på grund av tidigare kirurgiska ingrepp måste förstås innan Letybo administreras. Injektion i ömtåliga anatomiska strukturer måste undvikas.

Försiktighet ska vidtas vid användning av Letybo när musklerna i fråga uppvisar stor svaghet eller atrofi.

Det finns risk för ögonlocksptos efter behandling, se avsnitt 4.2 för administreringsinstruktioner om hur denna risk minimeras.

Händelser kopplade till proceduren

Nålrelaterad smärta och/eller oro har lett till vasovagala reaktioner, inklusive övergående symptomatisk hypotension och synkope efter behandling med andra botulinumtoxiner.

Befintliga neuromuskulära störningar

Patienter med oupptäckta neuromuskulära störningar kan löpa större risk för kliniskt signifikanta systemiska effekter, inklusive allvarlig dysfagi och påverkad andning från normala doser av botulinumtoxin typ A.

Överkänslighetsreaktioner

En anafylaktisk reaktion kan inträffa i mycket sällsynta fall efter injektion av botulinumtoxin. Epinefrin (adrenalin) eller andra antianafylaktiska åtgärder ska därför finnas tillgängliga.

Lokal eller utbredd spridning av toxineffekter

Biverkningar som möjligen är relaterade till toxinets spridning långt från administreringsstället har i mycket sällsynta fall rapporterats med botulinumtoxin (se avsnitt 4.8). Patienter som behandlas med terapeutiska doser kan uppleva markant svaghet i musklerna.

Svälj- och andningsproblem är allvarliga och kan leda till dödsfall. Injektion av Letybo rekommenderas inte till patienter med dysfagi och aspiration i anamnesen.

Patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om problem uppstår med sväljning, talet eller luftvägarna.

Antikroppsbildning

Alltför frekvent eller för stora doser kan öka risken för antikroppsbildning. Antikroppsbildning kan leda till att behandlingen med botulinumtoxin typ A misslyckas, även för andra indikationer.

Blödarsjukdomar

Försiktighet ska vidtas när Letybo används hos patienter med blödarsjukdomar då injektionen kan orsaka blåmärken.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsårsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Inga andra interaktioner av klinisk signifikans för denna indikation har rapporterats.

I teorin kan effekten av botulinumtoxin förstärkas av antibiotika med aminoglykosid, spektinomycin eller andra läkemedel som stör neuromuskulära transmission (t.ex. neuromuskulärt blockerande läkemedel).

Effekten av att administrera botulinumneurotoxin av olika serotyper samtidigt eller inom flera månader från varandra är inte känd. Kraftig neuromuskulär svaghet kan förvärras av administrering av ett annat botulinumtoxin innan effekterna av ett tidigare administrerat botulinumtoxin har upphört.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användning av botulinumtoxin typ A hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. Letybo rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om Letybo utsöndras i bröstmjolk. Användning av Letybo under amning rekommenderas inte.

Fertilitet

Det finns inte tillräckliga data om effekterna på fertilitet från användningen av botulinumtoxin typ A hos fertila kvinnor. Studier på han- och honråttor har visat på försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Botulinumtoxin typ A har dock associerats med asteni, muskelsvaghet, yrsel och synstörningar, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Säkerheten för Letybo har utvärderats i tre kliniska pivotala fas 3-studier som alla har omfattat en placebokontrollerad del (cykel 1) och en långsiktig del (cykel 2–4) som täcker en period på upp till ett år och omfattar 1 162 patienter som har fått Letybo. Dessutom finns stödande data från en fas 3-studie om glabellära linjer som utfördes i Korea samt data efter godkännande för försäljning.

Biverkningar kan vara kopplade till prövningsläkemedlet (Letybo), injektionsmetoden eller båda. Generellt sett uppstår biverkningar inom de första dagarna efter en injektion och är övergående. De flesta biverkningar som rapporterades var milda till måttliga. De vanligaste biverkningarna (rapporterades av minst 2 patienter som behandlades med Letybo i cykel 1) kopplade till läkemedlet i de tre pivotala studierna av Letybo i glabellära linjer var huvudvärk (1,7 % av patienterna), smärta vid injektionsstället (0,3 % av patienterna) samt ögonlocksptos, blefarospasm, huvudobehag och kontusion (0,2 % av patienterna för var och en).

Lokal smärta, inflammation, parestesi, hypestesi, ömhet, svullnad/ödem, erytem, lokal infektion, blödning och/eller blåmärken har kopplats till injektionen. Feber och influensaliknande symptom har också rapporterats efter injektioner av botulinumtoxin (se avsnitt 4.4).

Tabellsammanfattning av biverkningar

Information om frekvensen för biverkningar finns nedan, baserat på kliniska erfarenheter.

Frekvenskategorierna definieras på följande sätt: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1: Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och i studier efter godkännande för försäljning efter administrering av Letybo

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	mindre vanlig	nasofaryngit
	sällsynt	oral herpes, follikulit*
Centrala och perifera nervsystemet	vanlig	huvudvärk
	mindre vanlig	huvudobehag*
	sällsynt	migrän, yrsel, parestesi, störningar i synfältet, dysartri
Ögon	mindre vanlig	ögonlocksptos, blefarospasm, periorbitalt ödem
	sällsynt	konjunktiv blödning*, torra ögon, suddig syn, ögonsmärter*, känselstörningar i ögonlocket**
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	sällsynt	faryngal hypoestesi
Magtarmkanalen	sällsynt	förstoppning, illamående
Hud och subkutan vävnad	sällsynt	ögonbrynsptos, torr hud, nässelfeber
Muskuloskeletala systemet och bindväv	mindre vanlig	Mefisto-tecken (lateral förhöjning av ögonbryn)
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	vanlig	reaktion vid injektionsstället
	mindre vanlig	smärta vid injektionsstället, blåmärke vid injektionsstället, svullnad vid administreringsstället*,

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
		prurit vid injektionsstället, massa vid injektionsstället, tryck vid injektionsstället**
	sällsynt	smärta i ansiktet*, influensaliknande sjukdom, pyrexia
Undersökningar	sällsynt	ökad mängd kalium i blodet
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	mindre vanlig	kontusion, periorbitalt hematom*

Obs! Av de 1 162 patienter som har behandlats med Letybo inträffade sällsynta händelser endast hos 1 person.

En ”värsta-fall-metod” användes för att tilldela frekvenser när händelser inträffade i kliniska studier och i studier efter godkännande för försäljning.

* biverkning kopplad till läkemedel efter injektion. Observera att denna information inte samlades in för den koreanska studien efter godkännande för försäljning.

** endast i studie efter godkännande för försäljning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Appliceringsrelaterade biverkningar

Appliceringsrelaterade biverkningar som har rapporterats efter administrering av Letybo är mindre vanliga händelser individuellt sett, och vanliga när de läggs ihop. Mindre vanliga reaktioner vid injektionsstället omfattar smärta, blåmärken, svullnad, prurit, massa och tryck. Sällsynta händelser vid injektionsstället omfattar smärta och obehag.

Risk för spridning av toxiner långt från administreringsstället

Biverkningar som möjligen är relaterade till spridning av toxiner långt från administreringsstället har i mycket sällsynta fall rapporterats med botulinumtoxin (t.ex. svaga muskler, dysfagi, förstoppning eller aspirationspneumoni som kan leda till dödsfall) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom vid överdosering

Överdoser av Letybo beror på dos, injektionsställe och egenskaper i underliggande vävnad.

Inga fall av systemisk toxicitet till följd av oavsiktlig injektion av botulinumtoxin typ A har observerats. För stora doser kan leda till lokal eller avlägsen, generaliserad och omfattande neuromuskulär förlamning. Inga fall av förtäring av botulinumtoxin typ A har rapporterats.

Tecken på överdosering kanske inte är uppenbara direkt efter injektion.

Hantering av överdosering

Vid oavsiktlig injektion eller förtäring bör patienten övervakas medicinskt efter tecken och symptom på allmän svaghet eller muskelförlamning. Inläggning på sjukhus bör övervägas om patienten uppvisar symptom på förgiftning av botulinumtoxin typ A (allmän svaghet, ptos, diplopi, svälj- och talsvårigheter eller pares i andningsmusklerna).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappnande medel, övriga muskelavslappnande medel, perifert verkande medel.

ATC-kod: M03AX01

Verkningsmekanism

Clostridium botulinum neurotoxin typ A blockerar perifer frisättning av signalsubstansen acetylkolin vid presynaptiska kolinerga nervterminaler i neuromuskulära synapser genom att klyva SNAP-25, ett protein som krävs för att framgångsrik dockning och frisättning av acetylkolin från vesikler inuti nervändar, vilket därmed leder till denervation av muskeln och slapp förlamning.

Efter injektion sker en inledande snabb högaffinitetsbindning av toxinet till specifika cellyte-receptorer. Detta följs av överföring av toxinet till plasmamembranet via receptormedierad endocytos. Slutligen frisätts toxinet i cytosolen med progressiv inhibition av acetylkolinfrisättning. Kliniska tecken uppstår inom 2–3 dagar och den största effekten ses inom 4 veckor efter injektionen. Återhämtning sker normalt inom 3–4 månader efter injektion, när nervterminalerna vuxit ut igen och återkopplas till ändplattan.

Kliniska data

Säkerhet och effekt av Letybo har undersökts i 3 pivotala, dubbelblinda fas 3-studier (BLESS I, BLESS II och BLESS III) där totalt 955 patienter behandlades med Letybo och 317 patienter behandlades med placebo under 1 behandlingstillfälle. Utöver detta finns data för 854 patienter som behandlades med Letybo i en oblandad förlängning av studien BLESS I och II vid ytterligare 1 till 3 behandlingstillfällen. Stödande data om glabellära linjer kommer från det kliniska utvecklingsprogrammet i Korea som består av en fas 3-studie (HG-11-01) med 137 patienter och en studie efter godkännande för försäljning (HG-13-02) med 815 patienter.

Effekt

I studierna BLESS I, BLESS II och BLESS III hade alla patienter måttliga (27 % av patienterna) eller kraftiga (73 % av patienterna) glabellära linjer vid maximalt rynkad panna vid utgångsläget (baseline). Vid en dos på 20 enheter minskade Letybo markant hur kraftiga de glabellära linjerna var vid maximalt rynkad panna. Detta mättes genom provarens och patientens bedömning av hur kraftiga de glabellära linjerna var på en 4-poängsskala för ansiktsrynkor (Facial Wrinkle Scale; FWS). Statistiskt signifikant svarsprocent, till fördel för Letybo, uppvisades när en endpoint som krävde en förbättring med 2 poäng på FWS användes. Hög svarsprocent till fördel för Letybo uppvisades även vid tillämpning av den kliniskt meningsfulla svarsdefinitionen att uppnå ett resultat på 0 eller 1 (inga eller svaga linjer) på FWS i enlighet med provarens bedömning vid vecka 4 (se tabell 2).

Tabell 2 Svartsprocent från utgångsläget till vecka 4 vid maximalt rynkad panna baserat på FWS i studierna BLESS I, BLESS II och BLESS III – fullständig analys uppsättning (Full Analysis Set; FAS)

	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
Bedömning av:	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
<i>Svartsprocent (n [%]): Minskning på FWS från måttlig eller kraftig till ingen eller svag (förbättring med ≥ 2 poäng krävs)^a</i>						
Prövare OCH patient	246 (46,5 %)*	0 (0%)	78 (48,8 %)*	1 (1,9 %)	172 (64,7 %)*	0 (0,0 %)
Prövare	348 (65,8 %)*	1 (0,6 %)	120 (75,0 %)*	1 (1,9 %)	209 (78,6 %)*	1 (1,1 %)
Patient	290 (54,8 %)*	0 (0%)	83 (51,9 %)*	1 (1,9 %)	183 (68,8 %)*	0 (0,0 %)

	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
Bedömning av:	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
<i>Svarsprocent (%): Minskning på FWS från måttlig eller kraftig till ingen eller svag^b</i>						
Prövare	393 (74,3 %)*	3 (1,7 %)	136 (85,0 %)*	2 (3,8 %)	218 (82,0 %)*	1 (1,1 %)

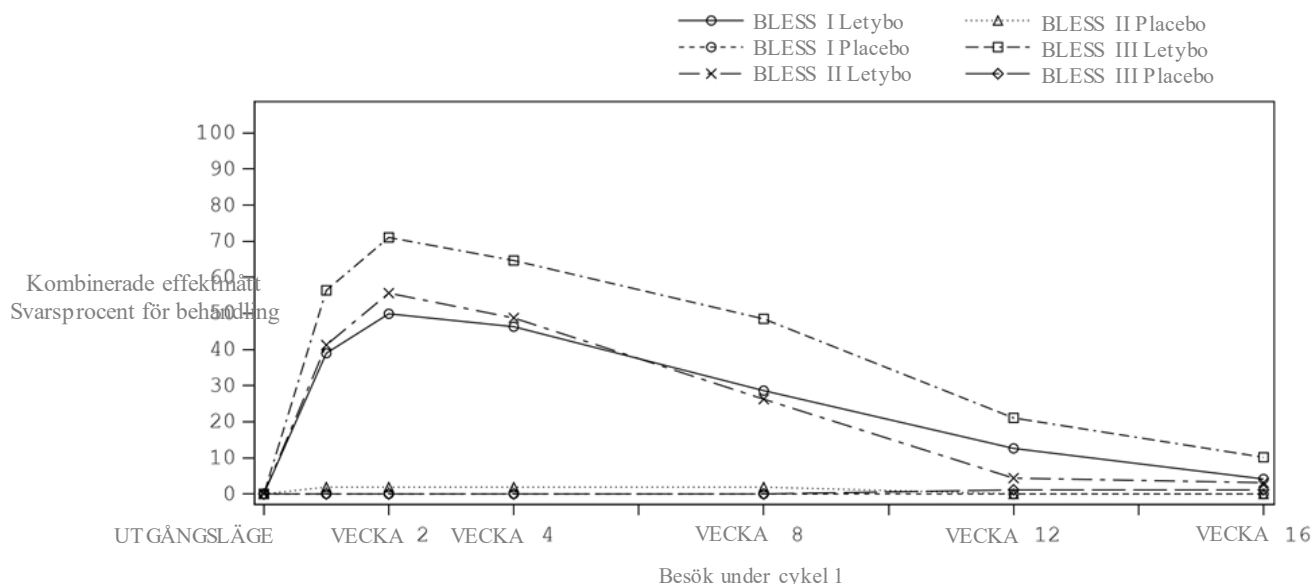
*p-värde på < 0,001 för Cochran–Mantel–Haenszel-test för skillnad mellan Letybo och placebo; N: antal randomiserade patienter, n: antal svaranden

^a Primärt effektmått

^b Post hoc-analys

Totalt 38,3 % av studiedeltagarna som behandlades med Letybo uppvisade en förbättring med 3 poäng av linjerna från utgångsläget (grad 3 på FWS) till inga linjer (grad 0 på FWS) vid vecka 4 enligt prövarens bedömning

Förbättringen i glabellära linjer (baserat på en förbättring med ≥ 2 poäng på FWS vid maximalt rynkad panna enligt både patientens och prövarens bedömning) började inom en vecka efter injektionen och nådde maximal effekt under den andra veckan efter injektionen. Effekten kan anses sitta i mellan 12 och 16 veckor (se Figur 1).



Figur 1 Tidslinje för svarsprocent (förbättring med ≥ 2 poäng på FWS krävs i både patientens och prövarens bedömning) under cykel 1 för aktiv behandling jämfört med placebo-behandling i pivotala BLESS-studier

Man kan påvisa att svarsprocenten för en minskning med ≥ 1 poäng på FWS vid vila var statistiskt signifikant högre i Letybo-gruppen jämfört med placebo-gruppen: Fyra veckor efter injektionen bedömde prövarna att 63,1 %, 59,4 % och 61,3 % av patienterna som behandlades med Letybo och 15,4 %, 5,7 % och 9,0 % av patienterna som behandlades med placebo upplevde en förbättring med ≥ 1 poäng på FWS vid vila i studien BLESS I, BLESS II respektive BLESS III (p-värde för skillnader mellan behandlingar var < 0,001 för alla studier).

Oblindad data från långsiktig upprepad dosering bekräftar att svarsprocenten efter den andra, tredje och fjärde behandlingen med Letybo under studieperioden på ett år förblev hög, även om cyklerna för uppföljande behandling, utifrån studiens utformning, omfattade viss bias mot bortfall.

Enligt den nyutvecklade skalan Modified Skindex-16 Glabellar Line Quality of Life Scale upplevde mer än 85 % av patienterna som deltog i studien en måttligt eller kraftigt negativ psykologisk påverkan till följd av sina glabellära linjer vid utgångsläget, medan cirka 15 % av patienterna rapporterade en mild påverkan.

En markant förbättring i psykologisk påverkan påvisades hos patienter som behandlades med Letybo jämfört med placebo enligt mätningen med skalan Modified Skindex-16 Glabellar Line Quality of Life Scale.

Det registrerades också generellt gynnsamma patientrapporterade kosmetiska resultat samt hög frekvens av tillfredsställelse med resultatet.

Säkerhet

Under dubbelblindad behandling i BLESS I, BLESS II och BLESS III upplevde 33 (3,5 %) patienter akuta komplikationer som ansågs ha en åtminstone möjlig koppling till Letybo och 8 (2,5 %) patienter upplevde akuta komplikationer som ansågs ha en åtminstone möjlig koppling till placebobehandlingen. Under oblandad behandling upplevde 46 (5,4 %) patienter akuta komplikationer som ansågs ha en åtminstone möjlig koppling till behandling med Letybo (som omfattade upp till 3 behandlingscykler). Inga av dessa relaterade biverkningar ansågs vara allvarliga. Resultaten överensstämde med den stöttande fas 3-studien HG-11-01 om glabellära linjer.

I BLESS I, BLESS II och BLESS III utvärderades bildande av antikroppar före varje behandling, vid 4 veckor efter varje behandling och vid det sista besöket i studien. Inga neutraliserande antikroppar upptäcktes hos någon patient efter administrering av Letybo.

Data från efter godkännande för försäljning

Data från efter godkännande för försäljning, inklusive data från en studie efter godkännande för försäljning om glabellära linjer (HG-13-02) hos 815 patienter, överensstämmer med de som observerades i de kliniska studierna.

Äldre population

I studierna BLESS I, BLESS II och BLESS III var totalt 152/1 272 (11,91 %) av patienterna ≥ 65 år vid screeningen. Inga patienter var > 75 år. Den kombinerade svarsprocenten under vecka 4 (primär endpoint) för patienter som fick Letybo var lägre hos patienter ≥ 65 år, 46/118 (39,0 %), än hos patienter < 65 år, 450/839 (53,6 %) i studierna BLESS I, BLESS II och BLESS III kombinerat. Det förekom inga större skillnader i total frekvens hos patienter med akuta komplikationer som ansågs ha en möjlig koppling till dubbelblindad behandling med Letybo i de tre studierna kombinerat (3,7 % och 1,7 % av patienterna < 65 år respektive ≥ 65 år när hänsyn togs till akuta komplikationer kopplade till läkemedlet och/eller injektionsproceduren).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Letybo för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av muskelinducerade rynkor (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Botulinumtoxin typ A förväntas inte förekomma vid mätbara nivåer i perifert blod efter intramuskulär injektion av den rekommenderade dosen på 20 enheter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med engångsdos eller upprepad dos med intramuskulära injektioner av BoNT/A-DP varje vecka eller varje månad i råttor påvisade dosberoende pares i musklerna där injektionen gjordes, vilket ledde till försämrad rörelseförmåga, minskad konsumtion av mat, lägre kroppsvikt och kreatininnivåer på grund av muskelatrofi, vilket anses sekundärt till muskelpares och reducerad smidighet hos djuren. Inga andra allvarliga lokala eller systemiska effekter av toxikologisk relevans noterades vid doser upp till 15 U/kg. I studier av embryo-/fosterutveckling med dagliga intramuskulära injektioner av BoNT/A-DP upp till 8 U/kg från dräktighetsdag 5 till 16 hos dräktiga råttor påvisades dosberoende muskelpares som ledde till muskelatrofi, minskad kroppsvikt och smutsiga perineala områden hos mödrar. Försenad benbildning och minskad kroppsvikt hos fostren ($\geq 20\%$), men inga missbildningar upptäcktes, vilket tolkades som en sekundär konsekvens av toxiciteten hos modern i linje med de erfarenheter som finns från andra produkter som innehåller botulinumtoxin typ A. Effekter på peri-/postnatal utveckling har inte utvärderats. Hos råttor har försämrad fertilitet hos hanar och honor observerats med andra produkter som innehåller höga doser av botulinumtoxin typ A. Inga studier av gentoxicitet, antigenicitet, karcinogenicitet eller fertilitet har utförts med BoNT/A-DP.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

humant albumin
natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Beredd lösning

Kemisk och fysisk hållbarhet vid användning har påvisats i 24 timmar vid 2 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider under användning och förhållanden före användning. Dessa bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte beredning/spädning (osv.) har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent injektionsflaska i glas på 5 ml (glas av typ 1) med propp (klorbutylgummi) och försegling (aluminium) som förhindrar manipulering.

Förpackningar innehållande 1 injektionsflaska eller 2 injektionsflaskor.

Flerpack som innehåller 2 (2 förpackningar med 1) injektionsflaskor.

Flerpack som innehåller 6 (6 förpackningar med 1) injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar om användning, hantering och destruktion ska följas noga. Beredning ska göras i enlighet med god praxis, särskilt vad gäller aseptik.

Injektionsvätska, lösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) måste användas som spädningsmedel för beredning av Letybo och en volym på 1,25 ml måste tillsättas.

God praxis är att bereda injektionsflaskans innehåll och förbereda sprutan över plastfodrade pappershanddukar för att fånga upp eventuellt spill. Injektionsvätska, lösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) dras upp med en spruta och måste injiceras försiktigt i injektionsflaskan för att undvika bildande av skum/bubblor eller kraftiga skakningar som kan orsaka denaturering. Injektionsflaskan måste kasseras om vakuumet inte drar in lösningsmedlet i injektionsflaskan. Beredd Letybo är en transparent, färglös lösning som i princip är fri från partiklar. Före användning ska injektionsflaskan inspekteras visuellt för att säkerställa att produkten är fri från främmande partiklar.

Letybo får inte användas om den beredda lösningen är grumlig eller innehåller partiklar.

All injektionsvätska som har förvarats i mer än 24 timmar måste kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Procedur som ska följas för säker kassering av injektionsflaskor, sprutor och material som använts
För säker kassering bör ej beredd Letybo beredas i injektionsflaskan med en liten mängd vatten och sedan autoklaveras. Alla tomma injektionsflaskor, injektionsflaskor med lösningsrester, sprutor eller spill bör autoklaveras. Alternativt kan kvarvarande Letybo inaktiveras med utspädd natriumhydroxidlösning (0,1 N NaOH) eller med utspädd natriumhypokloritlösning (0,5 % eller 1 % NaOCl). Efter inaktivering får använda injektionsflaskor, sprutor och material inte tömmas utan måste kasseras i lämpliga behållare och kasseras i enlighet med lokala regler.

Rekommendationer om det inträffar en incident vid hantering av botulinumtoxin

- Allt spill av produkten måste torkas upp antingen med absorberande material impregnerat med en natriumhypokloritlösning om det rör sig om pulver eller ett torrt, absorberande material om det rör sig om en beredd produkt.
- Kontaminerade ytor ska rengöras med absorberande material impregnerat med en natriumhypokloritlösning och sedan torkas.
- Om en injektionsflaska går sönder ska du agera enligt ovan genom att försiktigt samla upp glasbitarna och torka upp produkten. Iaktta försiktighet för att undvika skärsår.
- Om läkemedlet kommer i kontakt med huden ska du tvätta det berörda området med en natriumhypokloritlösning och sedan skölja med rikliga mängder vatten.
- Om läkemedlet kommer i kontakt med ögonen ska du skölja med rikliga mängder vatten eller med en ögonrengöringslösning.
- Om läkemedlet tränger in i ett sår, ett skärsår eller skadad hud ska du skölja med rikliga mängder vatten och vidta lämpliga medicinska åtgärder i enlighet med den injicerade dosen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 41056

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.12.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.07.2023