

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Letybo 50 jednotek prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 jednotek botulotoxinu typu A vyprodukovaného bakteriemi *Clostridium botulinum*.

Po rekonstituci obsahuje 0,1 ml roztoku 4 jednotky.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Letybo je určen k dočasnému zlepšení výskytu středně závažných až závažných svislých vrásek mezi obočím u dospělých ve věku < 75 let pozorovaných při maximálním zamračení (glabellární vrásky), když má závažnost vrásek na obličeji významný psychologický dopad.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Letybo mají aplikovat pouze lékaři s odpovídající kvalifikací a odbornými znalostmi této léčby a za použití požadovaného vybavení.

Dávkování

Doporučená dávka je celkem 20 jednotek rozdělených do pěti injekcí po 4 jednotkách (0,1 ml): 2 injekce do každého svalu *corrugator supercilii* a 1 injekce do svalu *procerus*.

Jednotky botulotoxinu nelze mezi produkty zaměňovat.

Doporučené dávkování se od jiných botulotoxinových přípravků liší.

Interval léčby nemá být častější než každé tři měsíce.

Při absenci jakýchkoli nežádoucích účinků po předchozím ošetření je možné zahájit další ošetření s alespoň tříměsíčním intervalem mezi ošetřeními.

V případě selhání léčby jeden měsíc po předchozím ošetření, tj. při absenci významného zlepšení oproti výchozímu stavu, lze zvážit následující postupy:

- Rozbor příčin neúspěchu, např. injekce do nesprávných svalů, technika injekce, tvorba protilátek neutralizujících toxiny, nedostatečná dávka.
- Přehodnocení relevance léčby botulotoxinem typu A.

Účinnost a bezpečnost opakovaných injekcí přípravku Letybo po déle než 12 měsících nebyla hodnocena.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Neexistují žádné klinické údaje o použití přípravku Letybo u pacientů starších 75 let. Pro použití u osob pokročilejšího věku starších 65 let není nutná žádná specifická úprava dávkování (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Použití přípravku Letybo u pediatrické populace není relevantní. (viz bod 5.1).

Způsob podání

Intramuskulární podání.

Přípravek Letybo musí být po rekonstituci použit pouze pro jedno ošetření pacienta injekcí/injekcemi.

Pokyny pro ředění, použití, manipulaci a likvidaci injekčních lahviček jsou vedeny v bodě 6.6.

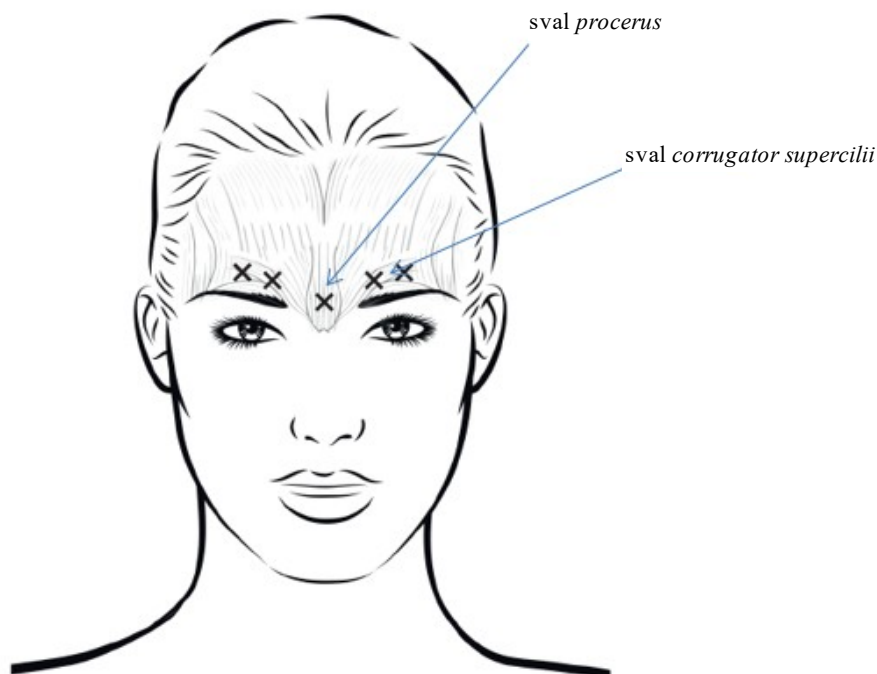
Intramuskulární injekce mají být prováděny pomocí sterilní inzulinové nebo tuberkulinové injekční stříkačky o objemu 1 ml s dělením po 0,01 ml a jehly o velikosti 30 až 31 G.

Do sterilní injekční stříkačky je třeba natáhnout 0,5 ml správně rekonstituovaného roztoku a z válce injekční stříkačky vytlačit všechny vzduchové bubliny. Jehlu použitou k rekonstituci léčivého přípravku je třeba před aplikací odstranit a nahradit.

Je třeba dbát na to, aby nebyl přípravek Letybo vstříknut do cévy.

Aby se snížilo riziko blefaroptózy, je třeba se vyhnout injekcím do blízkosti svalu *levator palpebrae superioris*, zejména u pacientů s většími komplexy depresorů obočí. Při injekci do dvou míst každého svalu *corrugator supercilii* má být první injekce provedena přímo nad mediálním okrajem obočí.

Druhá injekce bude provedena přibližně 1 cm nad nadočnicovým obloukem (tuhé kostěné rozhraní hmatatelné nad horní částí horního víčka), kde se setkávají střední linie obočí. Místo injekce do svalu procerus je těsně nad středovou linií kořene nosu, kde se mezi mediálními konci obočí vytváří horizontální vrásky. Při aplikaci injekce do mediálních konců svalů *corrugator supercilii* a do středních linií obočí by místa injekce měla být vzdálena alespoň 1 cm od nadočnicového oblouku (tuhé kostěné rozhraní hmatatelné nad horní částí horního víčka).



Injekce je třeba provádět opatrně, aby nedošlo k intravaskulární injekci. Před podáním injekce lze pod orbitální okraj přitlačit palec nebo ukazováček, aby se zabránilo efuzi léčivého přípravku do této oblasti. Jehla musí být orientována superiorně a mediálně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Celkové poruchy svalové aktivity (např. myasthenia gravis, Lambertův-Eatonův syndrom, amyotrofická laterální skleróza).

Přítomnost akutní infekce nebo zánětu v navrhovaných místech injekce.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Před podáním přípravku Letybo je třeba se seznámit s anatomii svalů a okolních cévních a nervových struktur v glabelární oblasti a s veškerými změnami anatomie v důsledku předchozích chirurgických procedur. Je třeba se vyvarovat injekce do zranitelných anatomických struktur.

Při použití přípravku Letybo je třeba postupovat opatrně, pokud cílový sval vykazuje nadměrnou slabost nebo atrofii.

Po léčbě existuje riziko ptózy očního víčka. Pokyny k aplikaci minimalizující toto riziko najdete v bodě 4.2.

Události související s procedurou

Bolest nebo úzkost související se vpichem jehly vedly k vazovagálním reakcím, včetně přechodné symptomatické hypotenze a synkopy po léčbě jinými botulotoxiny.

Již existující neuromuskulární poruchy

Pacienti s nerozpoznanými neuromuskulárními poruchami mohou být po aplikaci obvyklé dávky botulotoxinu typu A vystaveni zvýšenému riziku klinicky významných systémových účinků včetně těžké dysfagie a respiračního postižení.

Hypersenzitivní reakce

Po injekci botulotoxinu se velmi vzácně může objevit anafylaktická reakce. Z toho důvodu má být k dispozici epinefrin nebo jakákoli jiná anti-anafylaktická opatření.

Místní nebo vzdálené šíření účinků toxinů

U botulotoxinu byly velmi vzácně hlášeny nežádoucí reakce, které pravděpodobně souvisely s šířením toxinu dále od místa aplikace (viz bod 4.8). U pacientů léčených terapeutickými dávkami může dojít k přehnané svalové slabosti.

Obtíže s polykáním a ztížené dýchání jsou vážné a mohou vést až ke smrti. Injekce přípravku Letybo se nedoporučuje u pacientů s dysfagií a aspirací v anamnéze.

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví poruchy polykání, poruchy řeči nebo respirační poruchy.

Tvorba protilátek

Příliš časté nebo nadměrné dávkování může zvýšit riziko tvorby protilátek. Tvorba protilátek může vést k selhání léčby botulotoxinem typu A i pro jiné indikace.

Krvácivé poruchy

Při použití přípravku Letybo u pacientů s krvácivými poruchami je třeba postupovat opatrně, protože injekce může vést ke vzniku podlitin.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. V této indikaci nebyla hlášena žádná další klinicky významná vzájemná působení.

Teoreticky může být účinek botulotoxinu zesílen aminoglykosidovými antibiotiky, spektinomycinem nebo jinými léčivými přípravky, které interferují s neuromuskulárním přenosem (např. léčivé přípravky vytvářející neuromuskulární blok).

Účinek podávání různých sérotypů botulinového neurotoxinu ve stejnou dobu nebo během několika měsíců od sebe není znám. Podáním jiného botulotoxinu před vymizením účinků dříve podaného botulotoxinu se může zhoršit nadměrná neuromuskulární slabost.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání botulotoxinu typu A těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Podávání přípravku Letybo v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Letybo vylučuje do lidského mateřského mléka. Podávání přípravku Letybo se během kojení nedoporučuje.

Fertilita

Adekvátní údaje o účincích na fertilitu při použití botulotoxinu typu A u žen ve fertilním věku nejsou k dispozici. Studie na samcích a samicích potkanů prokázaly snížení fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Botulotoxin typu A je však spojován s astenií, svalovou slabostí, závratěmi a poruchami zraku, které mohou ovlivnit řízení a obsluhu strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Letybo byla hodnocena ve třech stěžejních klinických studiích fáze 3, které všechny zahrnovaly placebem kontrolovanou část (cyklus 1) a dlouhodobou prodlouženou část (cykly 2–4) pokrývající období až jednoho roku a zahrnující 1162 pacientů, kterým byl aplikován přípravek Letybo. Kromě toho jsou k dispozici podpůrné údaje ze studie glabelárních vrásek fáze 3 provedené v Koreji a také údaje po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí reakce mohou souviset s hodnoceným přípravkem (Letybo), injekčním postupem nebo obojím. Obecně se nežádoucí reakce objevují během prvních několika dnů po injekci a jsou přechodné. Většina hlášených nežádoucích příhod byla mírné až střední závažnosti. Nejčastějšími nežádoucími účinky léku (hlášenými nejméně u 2 pacientů léčených přípravkem Letybo v cyklu 1) ve třech stěžejních studiích přípravku Letybo na glabelárních vráskách byly bolest hlavy (1,7 % pacientů), bolest v místě injekce (0,3 % pacientů) a ptóza očního víčka, blefarospasmus, mírná bolest hlavy a kontuze (každý nežádoucí účinek 0,2 % pacientů).

S injekcí byly spojeny lokalizovaná bolest, zánět, parestezie, hypestezie, citlivost, zduření/edém, erytém, místní infekce, krvácení nebo podlitiny. Po injekcích botulotoxinu byly také hlášeny horečka a chřipkový syndrom (viz bod 4.4).

Tabulkový souhrn nežádoucích reakcí

Níže jsou uvedeny informace o četnosti nežádoucích účinků na základě klinických zkušeností. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 1 Nežádoucí reakce po podání přípravku Letybo hlášené v klinických studiích a studiích po uvedení přípravku na trh

Klasifikace dle orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí reakce
Infekce a infestace	méně časté	nazofaryngitida
	vzácné	herpes úst, folikulitida*
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy
	méně časté	mírná bolest hlavy*
	vzácné	migréna, závrať, parestezie, defekt zorného pole, dysartrie
Poruchy oka	méně časté	ptóza očního víčka, blefarospasmus, periorbitální edém

Klasifikace dle orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí reakce
	vzácné	krvácení spojivky*, suché oko, rozmazané vidění, bolest oka*, senzorická porucha očního víčka**
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	vzácné	faryngeální hypestezie
Gastrointestinální poruchy	vzácné	zácpa, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vzácné	ptóza obočí, suchá kůže, kopřivka,
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	méně časté	Mefisto efekt (postranní zvednutí obočí)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	reakce v místě injekce
	méně časté	bolest v místě injekce, podlitina v místě injekce, otok v místě podání*, pruritus v místě injekce, rezistence v místě injekce, tlak v místě injekce**
	vzácné	bolest obličeje*, onemocnění podobající se chřipce, pyrexie
Vyšetření	vzácné	Zvýšená hladina draslíku v krvi
Poranění, otravy a procedurální komplikace	méně časté	kontuze, periorbitální hematom*

Poznámka: Z 1162 pacientů léčených přípravkem Letybo se vzácné příhody vyskytly pouze u 1 subjektu.

V klinických studiích a studiích po uvedení přípravku na trh byl k přiřazení frekvence výskytu příhod použit „přístup nejhoršího případu“.

* nežádoucí účinek léku související s injekčním postupem. Upozorňujeme, že tyto informace nebyly shromážděny pro korejskou studii po uvedení přípravku na trh.

** pouze studie po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Nežádoucí reakce související s aplikací

Nežádoucí účinky související s aplikací, které byly hlášeny po podání přípravku Letybo, jsou jednotlivě méně časté a v případě, když se sčítají, časté. Méně časté reakce v místě injekce zahrnují bolest, podlitiny, zduření, pruritus, rezistenci a tlak. Vzácně se vyskytující události v místě injekce zahrnují bolest a pocit nepohody.

Riziko šíření toxinu dále od místa aplikace

U botulotoxinu byly velmi vzácně hlášeny nežádoucí reakce, které pravděpodobně souvisely s šířením toxinu dále od místa aplikace (např. svalová slabost, dysfagie, zácpa nebo aspirační pneumonie, které mohou být fatální) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

Webové stránky: sukl.gov.cz/nezadouciucinky

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Předávkování přípravkem Letybo závisí na dávce, místě injekce a vlastnostech základní tkáně. Nebyly pozorovány žádné případy systémové toxicity po náhodné expozici injekci botulotoxinu typu A. Nadměrné dávky mohou způsobit lokální nebo vzdálenou celkovou a hlubokou neuromuskulární obrnu. Nebyly hlášeny žádné případy požití botulotoxinu typu A.

Známky předávkování nemusí být patrné bezprostředně po injekci.

Léčba předávkování

Pokud dojde k náhodné expozici injekci nebo požití, měl by být pacient lékařsky sledován, zda se u něj nevyskytují projevy a příznaky celkové slabosti nebo svalové obrny. U pacientů s příznaky otravy botulotoxinem typu A (celková slabost, ptóza, diplopie, poruchy polykání a řeči nebo paréza dýchacích svalů) je třeba zvážit přijetí do nemocnice.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Svalová relaxancia, jiná svalová relaxancia, periferně působící látky.
ATC kód: M03AX01

Mechanismus účinku

Neurotoxin typu A produkováný bakteriemi *Clostridium botulinum* blokuje periferní uvolňování neurotransmiteru acetylcholinu na presynaptických cholinergních nervových zakončeních neuromuskulárních spojení štěpením bílkoviny SNAP-25, která je nezbytná pro úspěšné ukládání a uvolňování acetylcholinu z vezikul umístěných v nervových zakončeních, což vede k denervaci svalu a chabé obrně.

Po injekci dochází k počáteční rychlé vysokoafinitní vazbě toxinu na specifické receptory buněčného povrchu. Následuje přenos toxinu přes plazmatickou membránu receptorem zprostředkovanou endocytózou. Nakonec je toxin uvolněn do cytosolu s progresivní inhibicí uvolňování acetylcholinu. Klinické projevy se dostaví během 2–3 dnů s maximálním účinkem do 4 týdnů po injekci. K odeznění účinku obvykle dochází během 3–4 měsíců po injekci, kdy nervová zakončení znovu vyraší a spojí se s koncovou ploténkou.

Klinické údaje

Bezpečnost a účinnost přípravku Letybo byla zkoumána ve 3 stěžejních, dvojitě zaslepených studiích fáze 3 (BLESS I, BLESS II a BLESS III), ve kterých byla podána 1 léčba přípravkem Letybo celkem 955 pacientům a placebem celkem 317 pacientům. Kromě toho jsou k dispozici údaje pro 854 pacientů léčených přípravkem Letybo v nezaslepené rozšířené části studií BLESS I a II pro další 1 až 3 léčby. Podpůrné údaje o glabelárních vráskách pocházejí z programu klinického vývoje v Koreji, který zahrnuje studii fáze 3 (HG-11-01) u 137 pacientů a studii po uvedení přípravku na trh (HG-13-02) u 815 pacientů.

Účinnost

Ve studiích BLESS I, BLESS II a BLESS III měli všichni pacienti ve výchozím stavu při maximálním zamračení středně závažné (27 % pacientů) nebo závažné (73 % pacientů) glabelární vrásky. Letybo v dávce 20 jednotek významně snížilo závažnost glabelárních vrásek pozorovaných při maximálním zamračení, jak bylo změřeno zkoušejícím lékařem a zhodnoceno pacientem na 4bodové stupnici obličejových vrásek (FWS - facial wrinkle scale). Statisticky významné míry odezvy ve prospěch přípravku Letybo byly pozorovány při použití cílového parametru vyžadujícího 2bodové zlepšení na FWS. Vysoká míra odezvy ve prospěch přípravku Letybo byla pozorována také při použití klinicky smysluplné definice odpovědi na dosažení skóre FWS 0 nebo 1 (žádné nebo mírné vrásky) podle hodnocení zkoušejícího ve 4. týdnu (viz tabulka 2).

Tabulka 2 Míra odezvy od výchozího stavu do 4. týdne při maximálním zamračení na základě stupnice obličejových vrásek (FWS) ve studiích BLESS I, BLESS II a BLESS III – Kompletní sada pro analýzu

	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
Posoudil:	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
<i>Míra odezvy (n [%]): Snížení skóre FWS ze středně závažného nebo závažného na žádné nebo mírné (vyžadováno ≥ 2 bodové zlepšení)^a</i>						
Zkoušející lékař A pacient	246 (46,5 %)*	0 (0 %)	78 (48,8 %)*	1 (1,9 %)	172 (64,7 %)*	0 (0,0 %)
Zkoušející	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 %)
<i>Míra odezvy (%): Snížení skóre FWS ze středně závažného nebo závažného na žádné nebo mírné^b</i>						
Zkoušející	393 (74,3 %)*	3 (1,7 %)	136 (85,0 %)*	2 (3,8 %)	218 (82,0 %)*	1 (1,1 %)

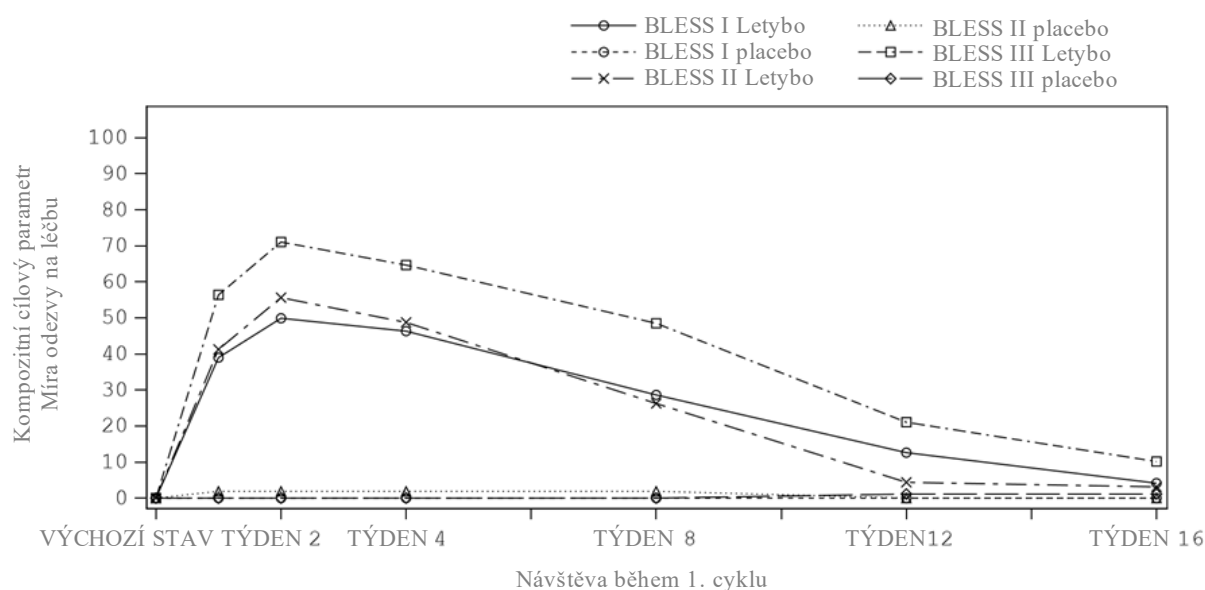
* hodnota $p < 0,001$ pro Cochranův–Mantelův–Haenszelův test pro rozdíl mezi přípravkem Letybo a placebem; N: počet randomizovaných pacientů, n: počet respondentů

^a Primární cílový parametr účinnosti

^b Post-hoc analýza

Celkem 38,3 % subjektů léčených přípravkem Letybo vykázalo podle hodnocení zkoušejícího 3bodové zlepšení závažnosti vrásek z výchozí hodnoty závažných vrásek (FWS stupeň 3) na žádné vrásky (FWS stupeň 0) ve 4. týdnu.

Zlepšení glabelárních vrásek (na základě zlepšení o ≥ 2 bodové snížení skóre FWS při maximálním zamračení na základě hodnocení subjektu i zkoušejícího) začalo během jednoho týdne po injekci a dosáhlo maximálního účinku během druhého týdne po injekci. Dobu trvání účinku lze považovat za 12 až 16 týdnů (viz obrázek 1).



Obrázek 1 Časový průběh míry odezvy (≥ 2 bodové zlepšení FWS požadované jak podle hodnocení subjektu, tak zkoušejícího) během 1. cyklu pro aktivní léčbu oproti placebo ve sítěžných studiích BLESS

Bylo možné prokázat, že míra odpovědi ≥ 1 bodové snížení skóre FWS v klidovém stavu byla statisticky významně vyšší ve skupině, které byl aplikován přípravek Letybo, ve srovnání se skupinou s placebem: Čtyři týdny po injekci vyšetřovatelé vyhodnotili, že u 63,1 %, 59,4 % a 61,3 % pacientů léčených přípravkem Letybo a u 15,4 %, 5,7 % a 9,0 % pacientů léčených placebem došlo ve studiích BLESS I, BLESS II a BLESS III ke zlepšení FWS v klidovém stavu o ≥ 1 bod (hodnota p pro rozdíly v léčbě byla $< 0,001$ pro všechny studie).

Dlouhodobá otevřená data s opakovanými dávkami potvrdila, že míra odezvy po druhé, třetí a čtvrté léčbě přípravkem Letybo během ročního období studie zůstala vysoká, i když na základě návrhu studie zahrnovaly cykly opakované léčby určité zkreslení směrem ke stavu bez odezvy.

Podle nově vyvinuté modifikované škály kvality života s glabelárními vráskami Skindex-16 zažívalo ve výchozím stavu více než 85 % pacientů vstupujících do studií středně závažný nebo závažný negativní psychologický dopad způsobený glabelárními vráskami, zatímco asi 15 % pacientů uvedlo mírný dopad.

U pacientů, kterým byl aplikován přípravek Letybo, bylo pozorováno výrazné zlepšení psychologického dopadu ve srovnání s pacienty, kterým bylo aplikováno placebo, jak bylo změřeno pomocí modifikované škály kvality života s glabelárními liniemi Skindex-16.

Byly zaznamenány obecně příznivé kosmetické výsledky uváděné pacienty a také vysoká míra spokojenosti s výsledkem.

Bezpečnost

Během dvojitě zaslepené léčby ve studiích BLESS I, BLESS II a BLESS III se u 33 (3,5 %) pacientů objevily nežádoucí příhody související s léčbou (TEAE) považované za přinejmenším pravděpodobně související s přípravkem Letybo a 8 (2,5 %) pacientů prodělalo TEAE považované za přinejmenším pravděpodobně související s léčbou placebem. Během otevřené léčby se u 46 (5,4 %) pacientů vyskytly TEAE, které jsou považovány za přinejmenším pravděpodobně související s léčbou přípravkem Letybo (u až 3 léčebných cyklů). Žádná z těchto souvisejících nežádoucích příhod (AE) nebyla považována za závažnou. Výsledky byly v souladu s podpůrnou studií glabelárních vrásek fáze 3 HG-11-01.

Ve studiích BLESS I, BLESS II a BLESS III byla tvorba protilátek hodnocena před každou aplikací, 4 týdny po každé aplikaci a při závěrečné návštěvě ve studii. Po aplikaci přípravku Letybo nebyly u žádného pacienta detekovány žádné neutralizační protilátky.

Údaje po uvedení přípravku na trh

Údaje po uvedení přípravku na trh, včetně údajů ze studie glabelárních vrásek po uvedení přípravku na trh (HG-13-02) u 815 pacientů, jsou v souladu s údaji pozorovanými v klinických studiích.

Populace pokročilejšího věku

Ve studiích BLESS I, BLESS II a BLESS III bylo při screeningu celkem 152/1272 (11,91 %) pacientů ≥ 65 let. Žádný pacient nebyl starší než 75 let. Kompozitní míra odpovědi ve 4. týdnu (primární cílový parametr) u pacientů užívajících přípravek Letybo byla nižší u pacientů ≥ 65 let při 46/118 (39,0 %) než u pacientů < 65 let při 450/839 (53,6 %) ve studiích BLESS I, BLESS II a BLESS III dohromady. Neobjevily se žádné velké rozdíly v celkovém počtu pacientů s TEAE považovanými za související s dvojitě zaslepenou léčbou přípravkem Letybo ve všech 3 studiích dohromady (3,7 % a 1,7 % u pacientů ve věku < 65 let a ≥ 65 let, když byly zvažovány TEAE související s léčivým přípravkem nebo injekčním postupem).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Letybo u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu svalových vrásek (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intramuskulární injekci doporučené dávky 20 jednotek se neočekává přítomnost botulotoxinu typu A v periferní krvi v měřitelných hladinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po jednorázové a opakované aplikaci s týdenními nebo měsíčními intramuskulárními injekcemi BoNT/A-DP u potkanů odhalily na dávce závislou obrnu injikovaného svalu vedoucí ke snížení lokomoce, spotřeby potravy, tělesné hmotnosti a hladiny kreatininu v důsledku svalové atrofie, což je považováno za sekundární k svalové obrně a snížené čilosti zvířat. Při dávkách do 15 jednotek/kg nebyly zaznamenány žádné další závažné nežádoucí místní nebo systémové účinky, které by byly toxikologicky významné.

Ve studii embryo-fetálního vývoje s každodenními intramuskulárními injekcemi BoNT/A-DP až do 8 jednotek/kg od 5. do 16. dne březosti potkanů byla u matek patrná na dávce závislá svalová obrna vedoucí ke svalové atrofii, snížené tělesné hmotnosti a znečištěné perineální oblasti. Byla zjištěna opožděná osifikace plodu a snížená tělesná hmotnost plodu ($\geq 20\%$), ale nebyly zjištěny žádné malformace, které by byly interpretovány jako sekundární důsledky mateřské toxicity v souladu se zkušenostmi získanými s jinými přípravky obsahujícími botulotoxin typu A. Účinky na peri-/postnatální vývoj nebyly hodnoceny.

U potkanů bylo u jiných přípravků obsahujících botulotoxin typu A ve vysokých dávkách pozorováno poškození samčích a samičích fertility.

S látkou BoNT/A-DP nebyly provedeny žádné studie genotoxicity, antigenicity, karcinogenity nebo fertility.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

lidský albumin
chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyvolává riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud se nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirá 5ml skleněná injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž) a těsněním odolným proti neoprávněné manipulaci (hliník).

Balení obsahující 1 injekční lahvičku nebo 2 injekční lahvičky.

Vícečetné balení obsahující 2 injekční lahvičky (2 balení po 1)

Vícečetné balení obsahující 6 injekčních lahviček (6 balení po 1)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro použití, manipulaci a likvidaci je třeba pečlivě dodržovat.

Rekonstituce má být provedena v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na asepsi.

Pro rekonstituci přípravku Letybo musí být jako rozpouštědlo použit injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a musí být přidán v objemu 1,25 ml.

Je dobrou praxí rekonstituovat obsah injekční lahvičky a připravovat injekční stříkačku na plastem potažených papírových ubrouscích, aby se zachytil případný únik. Injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) je třeba natáhnout do injekční stříkačky a jemně vstříknout do injekční lahvičky, aby se zabránilo tvorbě pěny či bublin nebo prudkému míchání, které může způsobit denaturaci. Pokud vakuum rozpouštědla do injekční lahvičky nenatáhne, musí být injekční lahvička zlikvidována. Rekonstituovaný přípravek Letybo je čirý, bezbarvý roztok prakticky bez pevných částic. Před použitím má být injekční lahvička vizuálně zkontrolována, zda produkt neobsahuje cizí částice.

Přípravek Letybo se nesmí použít, pokud má rekonstituovaný roztok zakalený vzhled nebo obsahuje částice.

Jákýkoli injekční roztok, který byl uchováván déle než 24 hodin, musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Postup pro bezpečnou likvidaci použitých injekčních lahviček, stříkaček a materiálů

Pro bezpečnou likvidaci by měl být nerekonstituovaný přípravek Letybo rozpuštěn v injekční lahvičce s malým množstvím vody a poté sterilizován v autoklávu. Všechny prázdné injekční lahvičky, injekční lahvičky obsahující zbytkový roztok, stříkačky nebo rozlitý roztok je třeba sterilizovat v autoklávu. Alternativně lze zbývající přípravek Letybo inaktivovat zředěným roztokem hydroxidu sodného (0,1 N NaOH) nebo zředěným roztokem chlornanu sodného (0,5% nebo 1% NaOCl). Po inaktivaci se použité injekční lahvičky, stříkačky a materiály nesmí vyprazdňovat a musí být odloženy do vhodných nádob a zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Doporučení pro případ, že by při manipulaci s botulotoxinem došlo k nehodě

- Jakékoli rozlité množství produktu je nutné setřít: buď za použití savého materiálu napuštěného roztokem chlornanu sodného v případě prášku, nebo suchého savého materiálu v případě rekonstituovaného produktu.
- Znečištěné povrchy mají být očištěny savým materiálem napuštěným roztokem chlornanu sodného a poté vysušeny.
- Pokud se rozbije injekční lahvička, postupujte tak, jak je uvedeno výše, opatrně posbírejte kousky rozbitého skla a otřete přípravek. Vyhněte se jakémukoli pořezání na kůži.
- Pokud se léčivý přípravek dostane do kontaktu s kůží, omyjte postižené místo roztokem chlornanu sodného a poté opláchněte velkým množstvím vody.
- Pokud se léčivý přípravek dostane do kontaktu s očima, důkladně je vypláchněte velkým množstvím vody nebo očním roztokem pro výplach očí.
- Pokud se léčivý přípravek dostane do kontaktu s ranou, pořezanou nebo porušenou kůží, důkladně zasažené místo opláchněte velkým množstvím vody a proveďte příslušné zdravotní kroky podle aplikované dávky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Croma-Pharma GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf,
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

63/169/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. 1. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 8. 2025