

1. LEGEMIDLETS NAVN

Letybo 50 enheter pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Et hetteglass inneholder 50 enheter botulinumtoksin type A fremstilt av *Clostridium botulinum*. Etter rekonstituering inneholder hver 0,1 ml av løsningen 4 enheter.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Letybo er indisert for midlertidig forbedring av moderate til kraftige glabellalinjer (vertikale rynker mellom øyenbrynene) som sees ved maksimal rynking i pannen hos voksne pasienter under 75 år når disse rynkene har en betydelig psykologisk innvirkning på pasienten.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Letybo skal kun administreres av en kvalifisert lege med spesialisering for denne typen behandling og tilgang til nødvendig utstyr.

Dosering

Den anbefalte dosen er totalt 20 enheter fordelt på fem injeksjoner med 4 enheter (0,1 ml) i hver: 2 injeksjoner i hver *corrugator supercilii*-muskel og 1 injeksjon i *procerus*-muskelen.

Botulinumtoksinenheter er ikke utskiftbare fra ett preparat til et annet.

Doseringsanbefalingene skiller seg fra doseringsanbefalingene for andre botulinumtoksinpreparater.

Behandlingsintervallet skal ikke være hyppigere enn hver tredje måned.

Ved fravær av bivirkninger etter en tidligere behandling kan en ytterligere behandling utføres, med minst tre måneders intervall mellom behandlingene.

Ved mislykket behandling én måned etter forrige behandling, det vil si at det ikke har funnet sted noen betydelig forbedring sammenlignet med baseline, kan følgende fremgangsmåte vurderes:

- Analyse av årsakene til at behandlingen mislyktes, for eksempel injeksjon i feil muskler, feil injeksjonsteknikk, dannelselse av toksinnøytraliserende antistoffer, for lav dose.
- Reevaluering av hvorvidt behandlingen med botulinumtoksin A er relevant.

Effekt og sikkerhet ved gjentatte injeksjoner med Letybo utover 12 måneder har ikke blitt vurdert.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes ingen kliniske data om Letybo hos pasienter over 75 år. Ingen spesielle dosejusteringer er nødvendig for bruk hos eldre over 65 år (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Letybo i den pediatriske populasjonen. (Se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Intramuskulær bruk.

Etter rekonstituering skal Letybo kun brukes til behandling av én enkelt pasient i løpet av én behandlingsomgang.

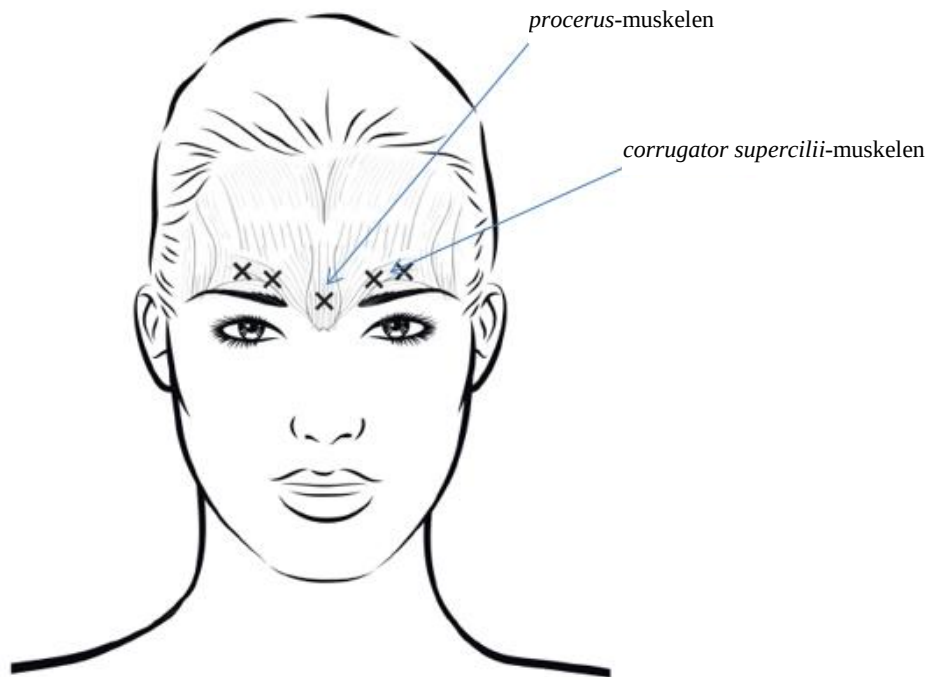
For instruksjoner om fortynning, bruk, håndtering og kassering av hetteglassene, se pkt. 6.6.

Intramuskulære injeksjoner skal utføres ved bruk av en steril 1 ml insulin- eller tuberkulinsprøyte med 0,01 ml gradering og en kanyle med gauge på 30-31G.

Det skal trekkes opp et volum på 0,5 ml av korrekt rekonstituert Letybo-oppløsning ved bruk av en steril sprøyte, og eventuelle luftbobler i sprøytesylindren skal fjernes. Kanylen som ble brukt ved rekonstituering av legemidlet, skal fjernes og erstattes ved administrering.

Det må utvises forsiktighet for å sikre at Letybo ikke injiseres i en blodåre.

Injeksjoner nær *levator palpebrae superioris* må unngås for å redusere risikoen for blefaroptosis, særlig hos pasienter med større depressorkomplekser ved øyenbrynene. Når det injiseres på to steder i hver *corrugator supercilii*-muskel, skal den første injeksjonen settes rett over den mediale kanten på øyenbrynene. Den andre injeksjonen settes omtrent 1 cm over den supraorbitale broen (stive beingrenser som kan kjønnnes over den øverste delen av det øvre øyelokket), der midtlinjene til øyenbrynene møter hverandre. Injeksjonsstedet i procerus-muskelen befinner seg rett over midtlinjen til nesebroen, der det dannes horisontale rynker mellom de mediale endene til øyenbrynene. Når man injiserer i de mediale endene på *corrugator supercilii*-muskulene og i midtlinjene til øyenbrynene, bør injeksjonsstedene være minst 1 cm fra den supraorbitale broen (stive beingrenser som kan kjønnnes over den øverste delen av det øvre øyelokket).



Injeksjoner må utføres med varsomhet for å unngå intravaskulær injeksjon. Før injeksjonen kan en tommel eller en pekefinger plasseres med trykk under den orbitale kanten for å hindre effusjon av legemidlet til dette området. Kanylen må orienteres superior og medialt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Generelle forstyrrelser i muskelaktivitet (f.eks. myasthenia gravis, Eaton Lambert syndrom, amyotrofisk lateral sklerose).

Akutt infeksjon eller inflammasjon på de foreslåtte injeksjonsstedene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelle

Før Letybo administreres, er det viktig å studere pasientens ansiktsanatomi til musklene og de omkringliggende vaskulære- og nevrostrukturer i glabellaområdet må være forstått, samt eventuelle endringer i anatomen som skyldes tidligere kirurgiske inngrep. Injeksjon i sårbare anatomiske strukturer må unngås.

Det bør utvises forsiktighet når Letybo blir brukt og den aktuelle muskelen viser uttalt svakhet eller atrofi.

Det er risiko for øyelokksptose etter behandling, se pkt. 4.2 for anvisninger om administrasjonsmåte som kan redusere denne risikoen.

Prosedyrerelaterte bivirkninger

Frykt for smerte relatert til og/eller angst for sprøyter har ført til vasovagal respons, inkludert forbigående symptomatisk hypotensjon og synkope, etter behandling med andre botulinumtoksiner.

Pre-eksisterende nevromuskulære forstyrrelser

Pasienter med uoppdagede nevromuskulære forstyrrelser kan ha økt risiko for klinisk signifikante systemiske effekter, inkludert alvorlig dysfagi og nedsatt respirasjon fra vanlige doser med botulinumtoksin type A.

Overfølsomhetsreaksjoner

En anafylaktisk reaksjon kan i svært sjeldne tilfeller oppstå etter injeksjon av botulinumtoksin. Epinefrin (adrenalin) eller andre anti-anafylaktiske tiltak skal derfor være tilgjengelig.

Spredning av toksinvirkninger lokalt eller distalt

Bivirkninger som kan være relatert til spredning av toksiner langt fra administrasjonsstedet, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller med botulinumtoksin (se pkt. 4.8). Pasienter som har blitt behandlet med terapeutiske doser kan oppleve økt muskelsvakhet.

Svelge- og pustevansker er alvorlige og kan føre til dødsfall. Injeksjon med Letybo anbefales ikke hos pasienter med dysfagi og aspirering i anamnesen.

Pasienter skal rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom de får problemer med å svelge, snakke eller puste.

Dannelse av antistoffer

For korte intervaller mellom injeksjonene eller for høye doser kan øke risikoen for dannelse av antistoffer. Dannelse av antistoffer kan føre til manglende behandlingsresultater av botulinumtoksin type A, også ved andre indikasjoner.

Blødningssykdommer

Det skal utvises forsiktighet når Letybo brukes hos pasienter med blødningssykdommer, da injeksjon kan føre til dannelse av blåmerker.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Det er ikke rapportert om andre interaksjoner av klinisk betydning for denne indikasjonen.

Teoretisk kan effekten av botulinumtoksin forsterkes av aminoglykosid-antibiotika, spektinomycin eller andre legemidler som påvirker nevromuskulær overføring (f.eks. legemidler for nevromuskulær blokkering).

Effekten av å administrere ulike serotyper av botulinumnevrotoksin samtidig eller innenfor en periode på flere måneder er ukjent. Uttalt nevromuskulær svakhet kan forverres ved administrering av et annet botulinumtoksin før virkningen av et tidligere administrert botulinumtoksin har opphørt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av botulinumtoksin type A hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet ved høye doser (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Letybo er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om Letybo blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Bruk av Letybo under amming er ikke anbefalt.

Fertilitet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på effektene på fertilitet ved bruk av botulinumtoksin type A hos kvinner i fertil alder. Studier på hann- og hunnrotter har vist redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Botulinumtoksin type A har imidlertid vært knyttet til asteni, muskelsvakhet, svimmelhet og synsforstyrrelser, som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten ved Letybo ble evaluert i tre pivotale fase-3-kliniske studier, som alle inkluderte en placebo-kontrollert del (syklus 1) og en langsiktig forlengelsesdel (syklus 2–4) som dekket en periode på opptil et år, og inkluderer 1162 pasienter som fikk Letybo. I tillegg er det tilgjengelig støttende data fra en fase 3-studie på glabellaliner utført i Sør-Korea, samt data etter markedsføring.

Bivirkninger kan være relatert til studielegemidlet (Letybo), injeksjonsprosedyren eller begge deler. Generelt forekommer bivirkninger i løpet av de første dagene etter injeksjon og er forbigående. De fleste bivirkningene som ble rapportert, var av mild til moderat alvorlighetsgrad. De hyppigste (rapportert av minst 2 pasienter behandlet med Letybo i syklus 1) bivirkningene i de tre pivotalestudiene med Letybo ved glabellaliner var hodepine (1,7 % av pasientene), smerter på injeksjonsstedet (0,3 % av pasientene) og øyelokksptose, blefarospasme, ubehag i hodet og kontusjon (0,2 % av pasientene for hver).

Lokalisert smerte, inflammasjon, parestesi, hypoestesi, ømhet, hevelse/ødem, erytem, lokalisert infeksjon, blødning og/eller blåmerker har vært knyttet til injeksjonen. Feber og influensasyndrom har også vært rapportert etter injeksjoner med botulinumtoksin (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Informasjon om frekvensen av bivirkninger er gitt i tabellen under, basert på klinisk erfaring.

Definisjon av frekvenskategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 1: Bivirkninger etter administrering av Letybo rapportert i kliniske studier og i studier etter markedsføring

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	mindre vanlige	nasofaryngitt
	sjeldne	oral herpes, follikulitt*
Nevrologiske sykdommer	vanlige	hodepine
	mindre vanlige	ubehag i hodet*
	sjeldne	migrene, svimmelhet, parestesi, synsfeltdefekt, dysartri
Øyesykdommer	mindre vanlige	øyelokksptose, blefarospasme, periorbitalt ødem

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
	sjeldne	konjunktival blødning*, tørre øyne, tåkesyn, øyesmerter*, sensorisk øyelokklidelse**
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	sjeldne	faryngeal hypoestesi
Gastrointestinale sykdommer	sjeldne	forstoppelse, kvalme
Hud- og underhudssykdommer	sjeldne	øyenbrynsptose, tørr hud, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	mindre vanlige	Mefistotegn (lateral heving av øyebrynene)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	reaksjon på injeksjonsstedet
	mindre vanlige	smerter på injeksjonsstedet, blåmerke på injeksjonsstedet, hevelse på administrasjonsstedet*, kløe på injeksjonsstedet, kul på injeksjonsstedet, trykkfølelse på injeksjonsstedet**
	sjeldne	ansiktssmerter*, influensalignende sykdom, feber
Undersøkelser	sjeldne	økt kalium i blod
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	mindre vanlige	kontusjon, periorbitalt hematom*

Merk: Av 1162 pasienter behandlet med Letybo forekom det sjeldne bivirkninger hos kun 1 forsøksperson.

Ved fastsettelse av frekvensen av bivirkninger som inntraff i kliniske studier og i studier etter markedsføring, ble det benyttet en «worst-case»-tilnærming.

* Bivirkning fra injeksjonsprosedyre. Merk at denne informasjonen ikke ble samlet inn i den sørkoreanske studien etter markedsføring.

** Kun studie etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Administrasjonsrelaterte bivirkninger

Administrasjonsrelaterte bivirkninger som har blitt rapportert etter administrering av Letybo, er mindre vanlige hendelser hver for seg, men vanlige når de legges sammen. Mindre vanlige reaksjoner på injeksjonsstedet er blant annet smerter, blåmerke, hevelse, kløe, kul og trykkfølelse. Sjeldne reaksjoner på injeksjonsstedet er blant annet smerter og ubehag.

Risiko for å spre toksin langt fra administrasjonsstedet

Bivirkninger som kan være relatert til spredning av toksin langt fra administrasjonsstedet, har vært rapportert svært sjeldent med botulinumtoksin (f.eks. muskelsvakhet, dysfagi, forstoppelse eller aspirasjonspneumoni som kan være fatal) (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Overdosering av Letybo avhenger av dose, injeksjonssted og underliggende vevsegenskaper.

Det har ikke blitt rapportert om tilfeller av systemisk toksisitet som følge av utilsiktet injeksjon med botulinumtoksin type A. For høye doser kan medføre generalisert og uttalt nevromuskulær paralyse

lokalt eller langt fra injeksjonsstedet. Det har ikke blitt rapportert om tilfeller av inntak av botulinumtoksin type A.

Det vil muligens ikke være synlige tegn på overdosering umiddelbart etter injeksjonen.

Håndtering av overdosering

Dersom legemidlet injiseres eller svelges ved et uhell, må pasienten holdes under medisinsk overvåking for å oppdage eventuelle tegn eller symptomer på generell svakhet eller muskellammelse. Sykehusinnleggelse skal vurderes om pasienten viser symptomer på botulinumtoksin type A-forgiftning (generell svakhet, ptose, diplopi, problemer med svelge- og talefunksjon eller parese av åndedrettsmuskulatur).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre perifert virkende muskelrelakserende preparater.

ATC-kode: M03AX01

Virkningsmekanisme

Clostridium botulinum-nevrotoksin type A blokkerer perifer frisetting av nevrotransmitteren acetylkolin ved presynaptiske kolinerge nerveterminaler i nevromuskulære endeplater ved å spalte SNAP-25, et protein som er nødvendig for en vellykket binding og frisetting av acetylkolin fra vesikler i nerveendene. Dette fører til denervering av muskelen og derfor til paralysis flaccidus.

Etter injeksjon oppstår det innledningsvis en rask høyaffinitetsbinding av toksin til spesifikke celleoverflatereseptorer. Toksinet passerer deretter plasmamembranen ved reseptormediert endocytose. Toksinet frisettes til slutt i cytosol, ledsaget av progressiv hemming av acetylkolinfrisetting. Kliniske tegn vises i løpet av 2–3 dager, med maksimal effekt innen 4 uker etter injeksjon. Restitusjon etter injeksjon skjer normalt innen 3–4 måneder, etter hvert som nerveterminaler vokser ut og kobles til endeplatene.

Kliniske data

Sikkerhet og effekt av Letybo ble undersøkt i 3 dobbeltblindede fase 3-pivotale studier (BLESS I, BLESS II og BLESS III), hvor totalt 955 pasienter ble behandlet med Letybo og 317 pasienter ble behandlet med placebo i 1 behandling. Data er i tillegg tilgjengelige for 854 pasienter som ble behandlet med Letybo i en ublindet forlengelse av studiene BLESS I og II med ytterligere 1 til 3 behandlinger. Støttende data på glabellalinjer kommer fra det kliniske utviklingsprogrammet i Sør-Korea, som omfattet en fase 3-studie (HG-11-01) av 137 pasienter og en studie etter markedsføring (HG-13-02) av 815 pasienter.

Effekt

I studiene BLESS I, BLESS II og BLESS III hadde alle pasienter moderate (27 % av pasientene) eller kraftige (73 % av pasientene) glabellalinjer ved maksimal rynking ved baseline. Ved en dose på 20 enheter reduserte Letybo alvorlighetsgraden av glabellalinjer signifikant ved maksimal rynking, som målt gjennom utprøverens og pasientens vurdering av alvorlighetsgrad for glabellalinjer på en 4-poengs ansiktsrynkeskala (FWS). Det ble funnet statistisk signifikante responsrater i favør av Letybo når man anvendte et endepunkt som krevde 2 poengs forbedring ut fra FWS. Det ble også funnet høye responsrater i favør av Letybo når man definerte klinisk betydningsfull respons som å oppnå en skår på FWS på 0 eller 1 (ingen eller svake linjer) ved utprøverens vurdering ved uke 4 (se tabell 2).

Tabell 2 Responsraten fra baseline til uke 4 ved maksimal rynking basert på ansiktsrynkeskalaen i studiene BLESS I, BLESS II og BLESS III – fullstendig analysesett

	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
Vurdert av:	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
Responsrate (n [%]): Reduksjon i FWS-skår fra moderate eller kraftige til ingen eller svake (≥ 2 poengs forbedring påkrevd)^a						
Utprøver OG pasient	246 (46,5 %)*	0 (0 %)	78 (48,8 %)*	1 (1,9 %)	172 (64,7 %)*	0 (0,0 %)
Utprøver	348 (65,8 %)*	1 (0,6 %)	120 (75,0 %)*	1 (1,9 %)	209 (78,6 %)*	1 (1,1 %)
Pasient	290 (54,8 %)*	0 (0 %)	83 (51,9 %)*	1 (1,9 %)	183 (68,8 %)*	0 (0,0 %)
Responsrate (%): Reduksjon i FWS-skår fra moderate eller kraftige til ingen eller svake^b						
Utprøver	393 (74,3 %)*	3 (1,7 %)	136 (85,0 %)*	2 (3,8 %)	218 (82,0 %)*	1 (1,1 %)

*p-verdi på $< 0,001$ for Cochran–Mantel–Haenszel-test for forskjell mellom Letybo og placebo;

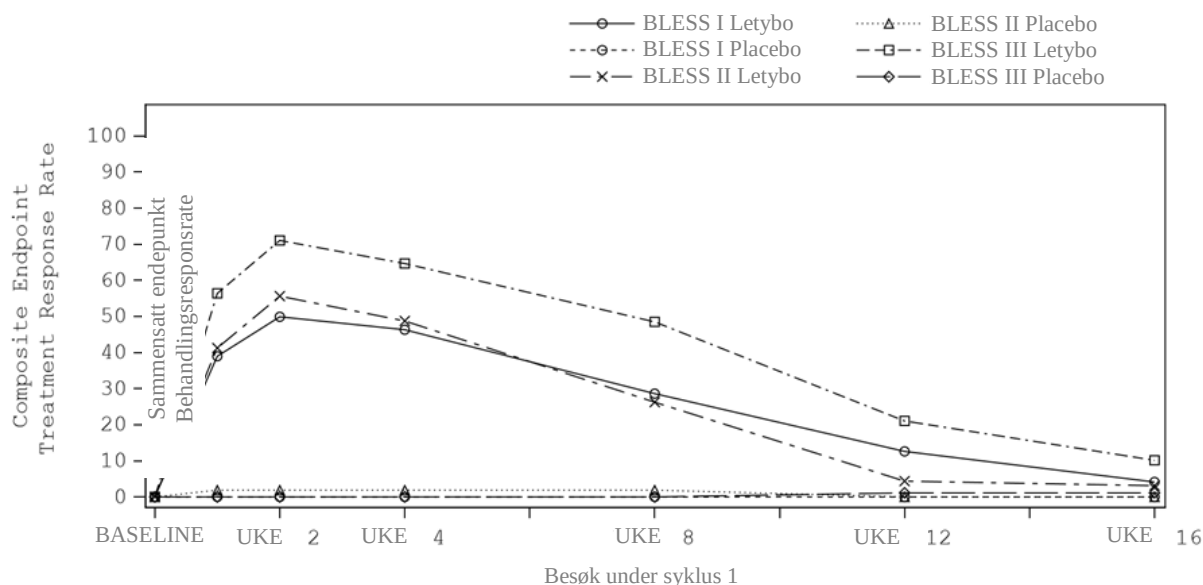
N: antall randomiserte pasienter, n: antall respondere

^a Primært effektendepunkt

^b Post-hoc-analyse

Totalt 38,3 % av forsøkspersonene som ble behandlet med Letybo, viste en forbedring i alvorlighetsgrad på 3 poeng for linjer, fra en utgangsverdi på kraftige linjer (FWS-grad 3) til ingen linjer (FWS-grad 0) ved uke 4, i henhold til utprøverens vurdering.

Forbedringen i forekomsten av glabellaliner (basert på en forbedring på ≥ 2 poeng reduksjon i FWS-skår ved maksimal rynking i henhold til både forsøkspersonens og utprøverens vurdering) startet innen én uke etter injeksjon og nådde maksimal effekt i løpet av den andre uken etter injeksjon. Effektens varighet kan anses for å være mellom 12 og 16 uker (se figur 1).



Figur 1 Tidsforløp for responderrate (≥ 2 poeng forbedring i FWS påkrevd, både i henhold til forsøkspersonens og utprøverens vurdering) under syklus 1 for aktiv behandling sammenlignet med placebobehandling i BLESS-pivotalstudier

Det kan vises at respondentenes rate på ≥ 1 poeng reduksjon i FWS-skår ved hvile var statistisk signifikant høyere i Letybo-gruppen enn i placebo-gruppen: Fire uker etter injeksjonen vurderte

utprøverne at 63,1 %, 59,4 % og 61,3 % av pasientene som var behandlet med Letybo, og 15,4 %, 5,7 % og 9,0 % av pasientene som var behandlet med placebo, hadde oppnådd en forbedring ≥ 1 poeng i FWS ved hvile i henholdsvis studiene BLESS I, BLESS II og BLESS III (p-verdi for forskjeller mellom behandlinger var $< 0,001$ i alle studier).

Langsiktige ublindede data for gjentatt dosering bekreftet at responsratene etter andre, tredje og fjerde behandling med Letybo gjennom studieperioden på ett år forble høye, selv om rebehandlingssyklusene – basert på studiedesignet – inkluderte noe helning mot ikke-respons.

I henhold til den nylig utviklede skalaen Modified Skindex-16 Glabellar Line Quality of Life Scale opplevde mer enn 85 % av pasientene som deltok i studiene, en moderat eller alvorlig negativ psykologisk påvirkning på grunn av sine glabellalinjer ved baseline, mens omtrent 15 % av pasientene rapporterte om en lett påvirkning.

En tydelig forbedring i psykologisk påvirkning ble observert hos pasienter som fikk Letybo, sammenlignet med pasientene som fikk placebo, som målt ved Modified Skindex-16 Glabellar Line Quality of Life Scale.

Det ble rapportert stort sett gunstige kosmetiske utfall av pasientene, samt høy tilfredsstillelse med resultatet.

Sikkerhet

Under den dobbeltblindede behandlingen i BLESS I, BLESS II og BLESS III opplevde 33 (3,5 %) pasienter behandlingsrelaterte bivirkninger som i det minste muligens kunne være relatert til Letybo, og 8 (2,5 %) pasienter opplevde behandlingsrelaterte bivirkninger som i det minste muligens kunne være relatert til placebo. Under ublindede behandling opplevde 46 (5,4 %) pasienter behandlingsrelaterte bivirkninger som i det minste muligens kunne være relatert til behandling med Letybo (inkludert opptil 3 behandlingssykluser). Ingen av disse relaterte bivirkningene ble vurdert som alvorlige. Resultatene var i samsvar med den støttende fase 3-studien HG-11-01 på glabellalinjer.

I BLESS I, BLESS II og BLESS III ble dannelse av antistoffer evaluert før hver behandling, ved uke 4 etter hver behandling og ved det siste studiebesøket. Det ble ikke påvist nøytraliserende antistoffer i noen pasienter etter administrering av Letybo.

Data etter markedsføring

Data etter markedsføring, inkludert data fra en studie etter markedsføring på glabellalinjer (HG-13-02) med 815 pasienter, er i samsvar med dataene som ble observert i kliniske studier.

Eldre

I studiene BLESS I, BLESS II og BLESS III var totalt 152/1272 (11,91 %) av pasientene ≥ 65 år ved screeningen. Ingen pasienter var > 75 år. Den sammensatte respondentraten ved uke 4 (primært endepunkt) for pasienter som fikk Letybo, var lavere hos pasientene som var ≥ 65 år, med 46/118 (39,0 %), enn hos pasientene som var < 65 år, med 450/839 (53,6 %), samlet for studiene BLESS I, BLESS II og BLESS III. I 3 studier var det samlet ingen store forskjeller i de totale andelen pasienter med behandlingsrelaterte bivirkninger som ble vurdert å være relatert til dobbeltblindet Letybo-behandling (henholdsvis 3,7 % og 1,7 % hos pasienter i alderen < 65 år og ≥ 65 år, når legemiddelrelaterte og/eller prosedyrerelaterte behandlingsrelaterte bivirkninger ble vurdert).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt fritak fra forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med Letybo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for behandling av muskelinduserte rynker (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Botulinumtoksin type A forventes ikke å være til stede i målbare mengder i perifert blod etter intramuskulær injeksjon av den anbefalte dosen på 20 enheter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av toksisitet ved enkeltdoser og gjentatt dosering med ukentlige eller månedlige intramuskulære injeksjoner av BoNT/A-DP på rotter viste doseavhengig lammelse i den injiserte muskelen, noe som førte til redusert bevegelsesevne og redusert næringsinntak, kroppsvekt og kreatinin på grunn av muskelatrofi, som anses for å være en sekundær følge av muskellammelsen og dyrenes reduserte smidighet. Ingen andre alvorlige lokale eller systemiske bivirkninger med toksikologisk relevans ble observert ved doser opptil 15 E/kg.

I en embryoføtal utviklingsstudie med daglige intramuskulære injeksjoner med BoNT/A-DP opptil 8 E/kg fra gestasjonsdag 5 til 16 hos drektige rotter ble det på hunnene observert doseavhengig muskellammelse som førte til muskelatrofi, redusert kroppsvekt og urent perinealområde. Det ble observert forsinket føtal ossifisering og redusert føtal kroppsvekt ($\geq 20\%$), men ingen misdannelser ble oppdaget, noe som ble tolket som sekundære følger av maternal toksisitet i overensstemmelse med erfaringene som har blitt gjort med andre produkter som inneholder botulinumtoksin type A. Effekter på peri-/postnatal utvikling har ikke blitt evaluert.

Hos rotter har det blitt observert nedsatt fertilitet hos begge kjønn ved høye doser av andre produkter som inneholder botulinumtoksin type A.

Det har ikke blitt gjennomført studier av gentoksisitet, antigenisitet, karsinogenitet eller fertilitet med BoNT/A-DP.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Humant albumin
Natriumklorid

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 24 timer ved 2 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning (osv.) har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart 5 ml hetteglass (type 1-glass) med propp (klorobutylgummi) og forsegling (aluminium).

Pakninger med 1 hetteglass eller 2 hetteglass.

Multipakninger som inneholder 2 esker, med ett hetteglass i hver eske.

Multipakninger som inneholder 6 esker, med ett hetteglass i hver eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for bruk, håndtering og destruksjon skal følges nøye.

Rekonstituering skal utføres i samsvar med anbefalte retningslinjer, særlig når det gjelder aseptikk.

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, må brukes som fortynningsmiddel ved rekonstituering av Letybo, og må tilsettes i et volum på 1,25 ml.

Det anbefales å rekonstituere hetteglassinnholdet og klargjøre sprøyten over plastbelagte papirhåndklær for å fange opp eventuelt søl. Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning trekkes opp i en sprøyte og injiseres forsiktig i hetteglasset for å unngå dannelse av skum/bobler eller kraftig risting, som kan forårsake denaturering. Hetteglasset må kastes dersom vakuemet ikke trekker oppløsningen inn i hetteglasset. Rekonstituert Letybo er en klar, fargeløs oppløsning praktisk talt uten partikler. Før bruk skal hetteglasset kontrolleres visuelt for å sikre at preparatet er uten fremmede partikler.

Letybo må ikke brukes hvis den rekonstituerte oppløsningen har et melkeaktig utseende eller inneholder partikler.

All injeksjonsvæske, oppløsning som har blitt lagret i mer enn 24 timer, må kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Fremgangsmåte for å sikre trygg destruksjon av hetteglass, sprøyter og utstyr som har blitt brukt
Letybo som ikke har blitt rekonstituert, skal destrueres på en trygg måte ved at det rekonstitueres i hetteglasset med en liten mengde vann og deretter autoklaveres. Alle tomme hetteglass, hetteglass med oppløsningsrester, sprøyter eller søl skal autoklaveres. Gjenværende Letybo kan alternativt inaktiveres med en fortynnet natriumhydroksidoppløsning (0,1 N NaOH) eller med en fortynnet natriumhypoklorittoppløsning (0,5 % eller 1 % NaOCl). Etter inaktivering skal brukte hetteglass, sprøyter og utstyr ikke tømmes, men kastes i egnede beholdere og destrueres i samsvar med lokale krav.

Anbefalinger ved eventuelle uhell under håndtering av botulinumtoksin

- Alt søl fra legemidlet må tørkes opp: enten med et absorberende materiale fuktet med en oppløsning av natriumhypokloritt hvis sølet er pulver, eller med et tørt, absorberende materiale hvis legemidlet er rekonstituert.
- Kontaminerte flater må rengjøres med et absorberende materiale fuktet med en oppløsning av natriumhypokloritt og deretter tørkes av.
- Dersom et hetteglass er knust, følger du fremgangsmåten beskrevet ovenfor: samle forsiktig sammen glassbitene og tørk opp legemidlet. Unngå kuttskader i huden.
- Dersom legemidlet kommer i kontakt med huden, vaskes det berørte området med en oppløsning av natriumhypokloritt og skylles deretter med rikelig med vann.
- Dersom legemidlet kommer i kontakt med øynene, skylles øynene grundig med rikelig med vann eller med en oftalmisk øyeskyllevæske.
- Dersom legemidlet kommer i kontakt med sår, kutt eller sprukken hud, skylles området grundig

med rikelig med vann, og nødvendige medisinske tiltak treffes, avhengig av injisert dose.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN <mailto:>

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14776

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. februar 2023

10. OPPDATERINGSDATO

03.12.2024