

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letybo, 50 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 50 jednostek toksyny botulinowej typu A wytwarzanej przez *Clostridium botulinum*.

Po rekonstytucji w każdym 0,1 mL roztworu znajdują się 4 jednostki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Letybo jest wskazany do stosowania w celu uzyskania tymczasowej poprawy wyglądu umiarkowanych lub głębokich pionowych zmarszczek pomiędzy brwiami u osób dorosłych poniżej 75 roku życia, widocznych podczas maksymalnego zmarszczenia brwi (zmarszczki gładziny czoła), w przypadku, gdy nasilenie zmarszczek na twarzy wywiera istotny wpływ na psychikę pacjenta.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Letybo mogą podawać wyłącznie lekarze posiadający odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie w zakresie tej metody leczenia oraz w stosowaniu wymaganego sprzętu.

Dawkowanie

Zalecana dawka to łącznie 20 jednostek podzielonych na pięć wstrzyknięć, każde po 4 jednostki (0,1 mL): 2 wstrzyknięcia w każdy miesiąc marszczący brwi oraz 1 wstrzyknięcie w miesiąc podłużny nosa.

Jednostki są swoiste dla produktu i nie mają zastosowania dla innych produktów zawierających toksynę botulinową typu A.

Zalecane dawki różnią się od dawek innych produktów zawierających toksynę botulinową.

Przerwa pomiędzy zabiegami powinna wynosić co najmniej trzy miesiące.

Jeśli w następstwie przeprowadzenia poprzedniej sesji leczniczej nie wystąpią żadne działania niepożądane, można przeprowadzić kolejną pod warunkiem zachowania między nimi odstępu wynoszącego co najmniej trzy miesiące.

Jeśli leczenie zakończy się niepowodzeniem po miesiącu od pierwszej serii zabiegów, tj. w przypadku stwierdzenia braku znaczącej poprawy względem stanu wyjściowego, można rozważyć następujące postępowanie:

- analiza przyczyn niepowodzenia, tj. wstrzyknięcie w niewłaściwe mięśnie, zastosowanie nieodpowiedniej techniki wstrzykiwania, powstanie przeciwciał neutralizujących przeciwko toksynie botulinowej, niewystarczająca dawka;

- ponowna ocena zasadności stosowania toksyny botulinowej typu A.

Nie przeprowadzono oceny skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania wielokrotnych wstrzyknięć w okresie przekraczającym 12 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Letybo u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie trzeba dostosowywać dawki (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Letybo u dzieci i młodzieży nie jest właściwe (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie domięśniowe.

Po rekonstytucji produkt leczniczy Letybo można stosować tylko w ramach jednej serii wstrzyknięć u jednego pacjenta.

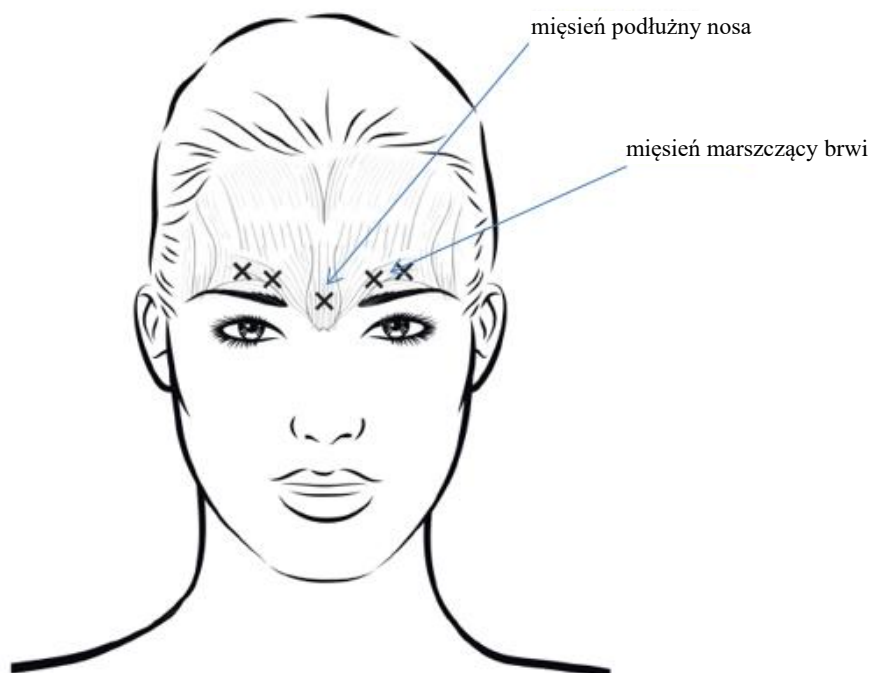
Instrukcje rozcieńczania, stosowania, informacje dotyczące przygotowania i usuwania fiolek, patrz punkt 6.6.

Wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać sterylną strzykawką insulinową lub tuberkulinową o objętości 1 mL z podziałką co 0,01 mL oraz igłą w rozmiarze od 30 do 31 G.

Pobrać objętość 0,5 mL odpowiednio rekonstruowanego roztworu do sterylnej strzykawki i usunąć wszelkie pęcherzyki powietrza z cylindra. Igłę użytą do rekonstytucji produktu leczniczego należy usunąć i zamienić na nową w celu podania produktu.

Uważać, aby nie wstrzyknąć produktu leczniczego Letybo do naczynia krwionośnego.

Aby zapobiec powikłaniom w postaci opadnięcia powieki (blefaroptozy), należy unikać wykonywania wstrzyknięć w pobliżu mięśnia dźwigacza powieki górnej, szczególnie u pacjentów z większą grupą mięśni obniżających brwi. W przypadku wstrzykiwania w każdy z mięśni marszczących brwi pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać bezpośrednio nad przyśrodkową krawędzią brwi. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać mniej więcej 1 cm powyżej krawędzi nadoczodołowej (twarda krawędź kostna wyczuwalna powyżej górnej części górnej powieki), gdzie łączą się linie środkowe obu brwi. Miejsce wstrzyknięcia w mięsień podłużny nosa znajduje się tuż powyżej linii środkowej grzbietu kostnego nosa, gdzie tworzą się zmarszczki poziome pomiędzy przyśrodkowymi końcami brwi. W przypadku wykonywania wstrzyknięć w przyśrodkowe zakończenia mięśnia marszczącego brwi oraz linie środkowe brwi miejsca wstrzyknięć powinny znajdować się w odległości co najmniej 1 cm od krawędzi nadoczodołowej (twarda krawędź kostna wyczuwalna powyżej górnej części górnej powieki).



Wstrzyknięcia należy wykonywać ostrożnie, aby uniknąć wstrzyknięcia produktu w naczynia krwionośne. Przed wstrzyknięciem można umieścić kciuk lub palec wskazujący poniżej brzoju oczodołu i mocno ucisnąć, aby zapobiec wysiękowi produktu leczniczego w tym obszarze. Igła powinna być skierowana do góry i przyśrodkowo.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Uogólnione zaburzenia czynności mięśni (np. miastenia rzekomoporażna, zespół Lamberta-Eatona, stwardnienie zanikowe boczne).

Obecność ostrej postaci zakażenia lub stanu zapalnego w miejscach planowanych wstrzyknięć.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Budowa anatomiczna mięśni i otaczających struktur naczyniowych i nerwowych w okolicy gładziny czołowej oraz wszelkie zmiany w anatomii spowodowane wcześniejszymi zabiegami chirurgicznymi muszą zostać dokładnie rozpoznane przed podaniem produktu leczniczego Letybo. Należy unikać wstrzykiwania we wrażliwe na uszkodzenie struktury anatomiczne.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Letybo, jeśli docelowy mięsień wykazuje cechy wyraźnego osłabienia lub zaniku.

Istnieje ryzyko wystąpienia opadnięcia powieki po zabiegu – instrukcje podawania produktu pozwalające na zminimalizowanie tego ryzyka znajdują się w punkcie 4.2.

Zdarzenia związane z zabiegiem

Po podaniu innych toksyn botulinowych zdarzało się, że ból lub lęk związane z wkłuciem igły powodowały reakcje wazowagalne, w tym przejściową objawową hipotensję i omdlenie.

Wcześniej istniejące zaburzenia nerwowo-mięśniowe

U pacjentów z nierozpoznanymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi może zwiększyć się ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie działań ogólnoustrojowych, w tym ciężkich zaburzeń połykania i upośledzenia oddychania po podaniu standardowych dawek toksyny botulinowej typu A.

Reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko po wstrzyknięciu toksyny botulinowej może wystąpić reakcja anafilaktyczna. Z tego względu powinna być dostępna epinefryna (adrenalina) lub jakiegokolwiek inne środki przeciwanafilaktyczne.

Miejscowe i ogólne efekty rozprzestrzeniania się toksyny

Bardzo rzadko po podaniu toksyny botulinowej zgłaszano działania niepożądane mogące mieć związek z rozprzestrzenianiem się toksyny do miejsc odległych od miejsca wstrzyknięcia toksyny botulinowej (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych dawkami terapeutycznymi może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni.

Zaburzenia przełykania i oddychania są ciężkie i mogą spowodować zgon. Nie zaleca się wstrzykiwania produktu leczniczego Letybo u pacjentów z zaburzeniami połykania i zachłyśnięciem w wywiadzie.

Należy pouczyć pacjentów lub ich opiekunów, aby natychmiast szukali pomocy medycznej w razie wystąpienia zaburzeń przełykania, mowy lub oddychania.

Powstawanie przeciwciał

Zbyt częste podawanie produktu lub podawanie go w zbyt dużych dawkach może zwiększać ryzyko powstania przeciwciał. Powstanie przeciwciał może być przyczyną niepowodzenia leczenia z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A, także w innych wskazaniach.

Zaburzenia krwawienia

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Letybo u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ wstrzyknięcia mogą powodować siniaki.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Dla tego wskazania nie zgłoszono żadnych innych istotnych klinicznie interakcji.

Teoretycznie działanie toksyny botulinowej może zostać wzmocnione przez antybiotyki aminoglikozydowe, spektynomycynę oraz inne produkty lecznicze wpływające na przewodzenie nerwowo-mięśniowe (tj. produkty lecznicze blokujące przewodzenie nerwowo-mięśniowe).

Skutki podawania różnych serotypów neurotoksyny botulinowej w tym samym czasie lub w odstępie kilku miesięcy nie są znane. Podanie innej toksyny botulinowej przed ustąpieniem działania toksyny podanej wcześniej, może zaostrzyć nadmierne osłabienie nerwowo-mięśniowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję przy podawaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka jest nieznane. Produkt leczniczy Letybo nie powinien być stosowany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Letybo przenika do mleka kobiecego. Nie należy stosować produktu leczniczego Letybo w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie ma wystarczającej ilości danych dotyczących wpływu stosowania toksyny botulinowej typu A na płodność kobiet w wieku rozrodczym. Badania na samcach i samicach szczurów wykazały obniżenie płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak stosowanie toksyny botulinowej typu A wiązało się z astenią, osłabieniem mięśni, zawrotami głowy i zaburzeniami widzenia, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Letybo oceniano w trzech kluczowych badaniach klinicznych fazy III, z których wszystkie składały się z części z grupą kontrolną otrzymującą placebo (cykl 1) oraz części stanowiącej długoterminowe badanie przedłużone (cykle 2–4) i były prowadzone przez okres do jednego roku z udziałem 1 162 pacjentów otrzymujących Letybo. Ponadto dostępne są dane uzupełniające pochodzące z badania fazy III dotyczącego zmarszczek gładziny czołowej przeprowadzonego w Korei, a także dane zgromadzone po dopuszczeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane mogą być związane z badanym produktem leczniczym (Letybo), procedurą wstrzyknięcia lub jednym i drugim. Działania niepożądane obserwowane są zazwyczaj w ciągu kilku pierwszych dni po wstrzyknięciu i mają przemijający charakter. Większość zgłoszonych działań niepożądanych miało nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. W trzech wyżej wymienionych badaniach kluczowych dotyczących stosowania Letybo w celu redukcji zmarszczek gładziny czołowej najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (u co najmniej 2 pacjentów leczonych Letybo w cyklu 1) były: ból głowy (1,7% pacjentów), ból w miejscu wstrzyknięcia (0,3% pacjentów) oraz opadanie powiek, kurcz powiek, uczucie dyskomfortu związane z głową, a także siniaki (każda u 0,2% pacjentów).

Z procedurą wstrzyknięcia związane były miejscowy ból, stan zapalny, parestezje, niedoczulica, tkliwość, opuchlizna, obrzęk, rumień, miejscowe zakażenie, krwawienie lub zasinienie skóry. Po wstrzyknięciach toksyny botulinowej zgłaszano również występowanie gorączki i objawów grypopodobnych (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny zestawienie działań niepożądanych

Poniżej podano dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych pochodzące z praktyki klinicznej. Kategorie częstotliwości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane po podaniu Letybo w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	niezbyt często	zapalenie gardła i błon śluzowych nosa
	rzadko	opryszczka jamy ustnej, zapalenie mieszków włosowych*
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy
	niezbyt często	uczucie dyskomfortu związane z głową *

	rzadko	migrena, zawroty głowy, parestezje, ograniczenie pola widzenia, zaburzenia mowy
Zaburzenia oka	niezbyt często	opadanie powiek, kurcz powiek, obrzęk okołoooczodołowy
	rzadko	wylew podspojówkowy*, suchość oka, niewyraźne widzenie, ból oka*, zaburzenie czucia powiek**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko	niedoczulica gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	rzadko	zaparcia, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rzadko	opadanie brwi, suchość skóry, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	efekt Mefistofelesa (uniesienie bocznych części brwi)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	reakcja w miejscu wstrzyknięcia
	niezbyt często	ból w miejscu wstrzyknięcia, siniaki w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia*, świąd w miejscu wstrzyknięcia, guz w miejscu wstrzyknięcia, ucisk w miejscu wstrzyknięcia**
	rzadko	ból twarzy*, objawy grypopodobne, gorączka
Badania diagnostyczne	rzadko	wzrost stężenia potasu we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	niezbyt często	siniaki, krwiak okołoooczodołowy*

Uwaga: spośród 1 162 pacjentów, którzy otrzymali Letybo, rzadkie działania niepożądane wystąpiły tylko u jednego uczestnika.

W odniesieniu do przypisywania częstości występowania zdarzeń w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu zastosowano metodę „najgorszego możliwego scenariusza”.

* działania niepożądane związane z procedurą wstrzykiwania. Uwaga: dane te nie były gromadzone w koreańskim badaniu po wprowadzeniu produktu do obrotu.

** tylko badanie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego

Działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego zgłaszane po podaniu Letybo występują pojedynczo niezbyt często, ale często gdy się je zsumuje. Niezbyt częste reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują ból, siniaki, opuchliznę, świąd, nacieki i uczucie ucisku. Rzadko występujące zdarzenia w miejscu wstrzyknięcia obejmują ból i uczucie dyskomfortu.

Ryzyko związane z rozprzestrzenieniem się toksyny w do miejsc oddalonych od miejsca podania

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie działań niepożądanych związanych z rozprzestrzenieniem się toksyny do miejsc odległych od miejsca wstrzyknięcia toksyny botulinowej (np. osłabienie mięśni, zaburzenia połykania, zaparcia lub zachłystowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym w niektórych przypadkach) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania produktem leczniczym Letybo zależą od dawki, miejsca wstrzyknięcia i właściwości tkanek położonych niżej.

Nie odnotowano żadnych przypadków toksyczności ogólnoustrojowej w wyniku przypadkowego wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A. Zbyt duże dawki mogą powodować miejscowe, odległe lub uogólnione i głębokie porażenie nerwowo-mięśniowe. Nie zgłoszono przypadków połknięcia toksyny botulinowej typu A.

Objawy przedawkowania mogą nie uwidaczniać się bezpośrednio po wstrzyknięciu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

W razie przypadkowego wstrzyknięcia lub połknięcia pacjent powinien być natychmiast poddany obserwacji pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych ogólnego osłabienia lub porażenia mięśni. U pacjentów z objawami zatrucia toksyną botulinową typu A (ogólne osłabienie, opadanie powiek, podwójne widzenie, trudności w połykaniu i zaburzenia mowy lub niedowład mięśni oddechowych) należy rozważyć przyjęcie do szpitala.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty zwiotczające mięśnie, inne produkty zwiotczające mięśnie działające obwodowo.

Kod ATC: M03AX01

Mechanizm działania

Neurotoksyna *Clostridium botulinum* typu A obwodowo hamuje uwalnianie neuroprzekaźnika, acetylocholiny, na presynaptycznych cholinergicznym zakończeniach nerwowych w połączeniach nerwowo-mięśniowych poprzez rozszczepianie białka SNAP-25, tj. białka odgrywającego kluczową rolę w przyłączaniu i uwalnianiu acetylocholiny z pęcherzyków znajdujących się wewnątrz zakończeń nerwowych, co prowadzi do odnerwienia i porażenia wiotkiego mięśni.

Po wstrzyknięciu początkowo toksyna szybko wiąże się z wysokim powinowactwem ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Następnie toksyna przenika przez błonę plazmatyczną w mechanizmie endocytozy zależnej od receptorów. Ostatecznie toksyna jest uwalniania do cytozolu, przy czym dochodzi do postępującego zahamowania uwalniania acetylocholiny. Objawy kliniczne występują w ciągu 2–3 dni, a efekt maksymalny jest widoczny w ciągu czterech tygodni od wstrzyknięcia. Powrót pełnej funkcji mięśni następuje zwykle w ciągu 3–4 miesięcy od wstrzyknięcia, kiedy zakończenia nerwowe odrastają i ponownie łączą się z płytką nerwowo-mięśniową.

Dane kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Letybo oceniano w trzech głównych badaniach fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (BLESS I, BLESS II i BLESS III), w których łącznie 955 pacjentów poddano jednemu zabiegowi z zastosowaniem produktu leczniczego Letybo, a 317 pacjentów poddano jednemu zabiegowi z zastosowaniem placebo. Ponadto dostępne są dane dotyczące 854 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Letybo w niezaslepionej części stanowiącej przedłużenie badań BLESS I i II w ramach kolejnych od jednego do trzech zabiegów.

Dane uzupełniające dotyczące zmarszczek gładziny czołowej pochodzą z klinicznego programu opracowywania produktu obejmującego badanie fazy III (HG-11-01) z udziałem 137 pacjentów oraz badanie po wprowadzaniu produktu do obrotu (HG-13-02) z udziałem 815 pacjentów.

Skuteczność

W badaniach BLESS I, BLESS II i BLESS III u wszystkich pacjentów występowały w punkcie wyjściowym zmarszczki gładziny czołowej widoczne przy pełnym zmarszczeniu brwi o nasileniu umiarkowanym (27% pacjentów) lub głębokie (73% pacjentów). Zastosowanie produktu leczniczego Letybo w dawce 20 jednostek przyczyniło się do znaczącej redukcji głębokości zmarszczek gładziny czołowej widocznych przy pełnym zmarszczeniu brwi zgodnie z oceną głębokości zmarszczek przeprowadzoną przez badacza i pacjenta według czteropunktowej skali oceny stopnia nasilenia zmarszczek na twarzy (ang. facial wrinkle scale, FWS). Istotny statystycznie odsetek odpowiedzi świadczących o skuteczności produktu leczniczego Letybo stwierdzono przy zastosowaniu punktu końcowego w postaci 2-punktowej poprawy w skali FWS. Wysoki odsetek odpowiedzi świadczący o skuteczności produktu leczniczego Letybo stwierdzano również przy zastosowaniu definicji istotnej klinicznie odpowiedzi w postaci uzyskania wyniku w skali FWS wynoszącego 0 lub 1 (brak zmarszczek lub delikatne zmarszczki) w ocenie badacza w tygodniu 4 (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Odsetek odpowiedzi w okresie od punktu wyjściowego do tygodnia 4 oceniany przy pełnym zmarszczeniu brwi według skali oceny stopnia nasilenia zmarszczek na twarzy (FWS) w badaniach BLESS I, BLESS II i BLESS III – Pełny zestaw danych

	BLESS I		BLESS II		BLESS III	
Oceniał:	Letybo (N = 529)	Placebo (N = 175)	Letybo (N = 160)	Placebo (N = 53)	Letybo (N = 266)	Placebo (N = 89)
Odsetek odpowiedzi (n [%]): Obniżenie wyniku w skali FWS z umiarkowanych lub głębokich na brak lub delikatne (wymagana poprawa o ≥ 2 punkty)^a						
Badacz ORAZ pacjent	246 (46,5%)*	0 (0 %)	78 (48,8%)*	1 (1,9%)	172 (64,7%)*	0 (0,0%)
Badacz	348 (65,8%)*	1 (0,6%)	120 (75,0%)*	1 (1,9%)	209 (78,6%)*	1 (1,1%)
Pacjent	290 (54,8%)*	0 (0 %)	83 (51,9%)*	1 (1,9%)	183 (68,8%)*	0 (0,0%)
Odsetek odpowiedzi (%): Obniżenie wyniku w skali FWS z umiarkowanych lub głębokich na brak lub delikatne^b						
Badacz	393 (74,3%)*	3 (1,7%)	136 (85,0%)*	2 (3,8%)	218 (82,0%)*	1 (1,1%)

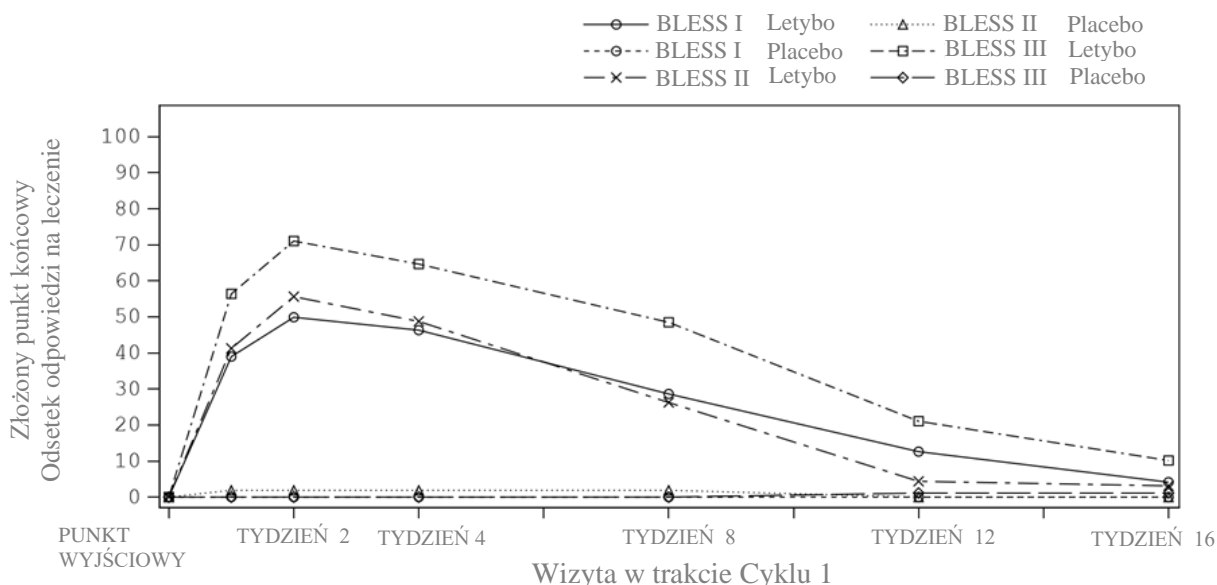
*wartość $p < 0,001$ w teście Cochran-Mantel-Haenszela mającym na celu ocenę różnic pomiędzy Letybo a placebo; N: liczba zrandomizowanych pacjentów, n: liczba pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź

^a Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności

^b Analiza post-hoc

W ocenie badacza u łącznie 38,3% pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Letybo, uzyskano trzypunktową poprawę redukcji głębokości zmarszczek, od głębokich zmarszczek (stopień 3 wg FWS) w punkcie wyjściowym do braku zmarszczek (stopień 0 wg FWS) w tygodniu 4.

Poprawa redukcji głębokości zmarszczek gładziny czołowej (w postaci obniżenia wyniku w skali FWS ≥ 2 punkty przy pełnym zmarszczeniu brwi w ocenie zarówno badacza, jak i pacjenta) zaczęła być widoczna po tygodniu od wstrzyknięcia, a efekt maksymalny osiągnięto w drugim tygodniu po wstrzyknięciu. Uważa się, że efekt utrzymuje się od 12 do 16 tygodni (patrz Rysunek 1).



Rysunek 1 Rozkład odsetka pacjentów wykazujących odpowiedź (wymagana poprawa wyniku w skali FWS wynosząca ≥ 2 punkty w ocenie zarówno pacjenta, jak i badacza) w trakcie cyklu 1 dla zabiegów z zastosowaniem substancji czynnej w porównaniu z zabiegami z zastosowaniem placebo w badaniach głównych BLESS

Wykazano, że odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź w postaci ≥ 1 -punktowego obniżenia wyniku w skali FWS w spoczynku był znacząco statystycznie większy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Letybo w porównaniu z grupą otrzymującą placebo: cztery tygodnie po wstrzyknięciu badacze ocenili, że u 63,1%, 59,4% oraz 61,3% pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Letybo, oraz u 15,4%, 5,7% i 9,0% pacjentów, którzy otrzymali placebo, nastąpiła poprawa wynosząca w spoczynku ≥ 1 punktu w skali FWS odpowiednio w badaniach BLESS I, BLESS II i BLESS III (wartość p dotycząca różnic pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy a grupą otrzymującą placebo wynosiła $< 0,001$ we wszystkich badaniach).

Dane pochodzące z długoterminowych badań z zastosowaniem wielokrotnej dawki potwierdzają, że odsetek odpowiedzi po drugim, trzecim i czwartym zabiegu z zastosowaniem produktu leczniczego Letybo utrzymywał się na wysokim poziomie w okresie badania wynoszącym jeden rok, pomimo że w zastosowanym schemacie badania kolejne cykle leczenia były obciążone pewnym błędem mogącym wpływać na wyniki w sposób zmniejszający liczbę odpowiedzi.

Według nowo opracowanej skali Modified Skindex-16 Glabellar Line Quality of Life Scale (Zmodyfikowana skala Skindex-16 dotycząca jakości życia ze zmarszczkami gładziny czołowej) zmarszczki gładziny czołowej obecne w punkcie wyjściowym miały umiarkowany lub silny negatywny wpływ na psychikę ponad 85% pacjentów przystępujących do badania oraz łagodny negatywny wpływ na psychikę około 15% pacjentów przystępujących do badania.

W ocenie według skali Modified Skindex-16 Glabellar Line Quality of Life wyraźnie większą poprawę samopoczucia psychicznego, zaobserwowano u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Letybo w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Stwierdzono korzystny efekt kosmetyczny zgłaszany przez pacjentów oraz wysoki poziom zadowolenia z uzyskanego efektu leczenia.

Bezpieczeństwo

W trakcie leczenia z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby w badaniach BLESS I, BLESS II i BLESS III u 33 (3,5%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane w czasie leczenia, które oceniono jako co najmniej możliwe związane ze stosowaniem produktu leczniczego Letybo, a u 8 (2,5%) wystąpiły działania niepożądane w czasie leczenia, które oceniono jako co najmniej możliwe związane z zastosowaniem placebo. W okresie leczenia z zastosowaniem metody otwartej próby u 46 (5,4%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane w czasie leczenia, które oceniono jako co najmniej możliwe związane ze stosowaniem produktu leczniczego Letybo (w trakcie maksymalnie trzech cykli leczenia). Żadne z tych działań niepożądanych nie zostało uznane za ciężkie. Wyniki okazały się spójne z wynikami badania uzupełniającego fazy III HG-11-01 dotyczącego zmarszczek gładziny czołowej.

W badaniach BLESS I, BLESS II i BLESS III oceniano tworzenie się przeciwciał przed każdym zabiegiem, 4 tygodnie po każdym zabiegu oraz podczas ostatniej wizyty w ramach badania. Po podaniu Letybo u żadnego pacjenta nie wykryto przeciwciał neutralizujących.

Dane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym dane z badania dotyczącego zmarszczek gładziny czołowej prowadzonego po wprowadzeniu produktu do obrotu z udziałem 815 pacjentów (HG-13-02), są spójne z tymi zgromadzonymi w badaniach klinicznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach BLESS I, BLESS II i BLESS III łącznie 152/1 272 pacjentów (11,91%) było w wieku 65 lat lub starszych w momencie badań przesiewowych. Żaden z pacjentów nie był w wieku powyżej 75 lat. W rozpatrywanych zbiorczo badaniach BLESS I, BLESS II i BLESS III łączny odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w tygodniu 4 (główny punkt końcowy) wśród pacjentów otrzymujących Letybo był niższy u osób w wieku 65 lat lub starszych, u których wynosił 46/118 (39,0%), niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat, u których wynosił 450/839 (53,6%). W trzech badaniach rozpatrywanych zbiorczo nie stwierdzono dużych różnic w łącznym odsetku pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w czasie leczenia uznane za związane z prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby leczeniem Letybo (odpowiednio 3,7% oraz 1,7% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat oraz w wieku 65 lat lub starszych, przy czym uwzględniano zarówno działania niepożądane w czasie leczenia związane z lekiem, jak i te związane z procedurą wstrzykiwania).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań produktu leczniczego Letybo we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu zmarszczek indukowanych przez ruch mięśni (patrz punkt 4.2 stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po domięśniowym podaniu zalecanej dawki 20 jednostek nie oczekuje się obecności toksyny botulinowej typu A w wykrywalnym stężeniu w krwi obwodowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności pojedynczej i wielokrotnej dawki po cotygodniowych lub comiesięcznych domięśniowych wstrzyknięciach BoNT/A–DP u szczurów wykazały zależne od dawki porażenie mięśni, w które wykonywano wstrzyknięcia, co doprowadziło do ograniczenia ruchomości, ograniczenia spożycia pokarmu, spadku masy ciała i stężenia kreatyniny spowodowanych atrofią mięśni, którą uznano za wtórną wobec porażenia mięśni i obniżenia sprawności zwierząt. Przy stosowaniu dawek do 15 j./kg nie stwierdzono żadnych innych ciężkich miejscowych lub ogólnoustrojowych skutków mających znaczenie toksykologiczne.

W badaniu na szczurach w okresie organogenezy po codziennych domięśniowych wstrzyknięciach BoNT/A–DP w dawce do 8 j./kg wykonywanych począwszy od 5 do 16 dnia ciąży u samic

stwierdzono zależne od dawki porażenie mięśni prowadzące do atrofii mięśni, spadek masy ciała oraz zabrudzenia okolicy krocza. Stwierdzono opóźnione kostnienie i obniżenie masy ciała u płodów ($\geq 20\%$), jednak nie wykryto żadnych wad, w związku z czym zjawiska te zinterpretowano jako wtórne wobec toksyczności dla matki, co jest zgodne z doświadczeniami dotyczącymi innych produktów zawierających toksynę botulinową typu A. Nie oceniano wpływu na rozwój w okresie okołopoporodowym.

U szczurów podczas podawania dużych dawek innych produktów zawierających toksynę botulinową typu A obserwowano zaburzenia płodności u samców i samic.

Nie przeprowadzono badań dotyczących genotoksyczności, antygenowości, działania rakotwórczego ani wpływu na płodność dla BoNT/A-DP.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
3 lata.

Roztwór po rekonstrukcji

Wykazano, że gotowy do użycia produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe użycie produktu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania gotowego do użycia roztworu odpowiedzialność ponosi użytkownik, przy czym zwykle czas przechowywania wynosi maksymalnie 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rekonstrukcji/rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła o pojemności 5 mL (szkło typu I) z korkiem z gumy chlorobutyłowej, zabezpieczonym aluminiowym kapslem, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 1 lub 2 fiołki.

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 fiołki (2 opakowania po 1 szt.)

Opakowanie zbiorcze zawierające 6 fiołek (6 opakowań po 1 szt.)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczących stosowania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego. Rekonstytucję należy wykonać zgodnie z zasadami dobrej praktyki szczególnie w odniesieniu do techniki aseptycznej.

W celu rekonstytucji do produktu leczniczego Letybo dodaje się 1,25 mL rozpuszczalnika – roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w stężeniu 9 mg/mL (0,9%).

Dobłą praktyką jest sporządzenie roztworu i przygotowanie strzykawki nad rękodziem papierowym powleczonym folią na wypadek rozlania produktu. 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań należy pobrać do strzykawki i delikatnie wstrzyknąć do fiolki, aby uniknąć tworzenia się piany/pęcherzyków powietrza oraz energicznego mieszania roztworu, które mogłyby spowodować denaturację.

Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli nie nastąpi wciągnięcie rozpuszczalnika do fiolki pod wpływem próżni. Rekonstituowany roztwór Letybo powinien być przezroczysty, bezbarwny i nie zawierać żadnych cząstek stałych. Przed użyciem fiolkę należy obejrzeć, aby upewnić się, że produkt nie zawiera cząstek stałych.

Nie należy używać Letybo, jeśli rekonstituowany roztwór nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe.

Roztwór do wstrzykiwań przechowywany dłużej niż 24 godziny powinien zostać wyrzucony. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Procedura bezpiecznego usuwania użytych fiolek, strzykawek i materiałów

W celu bezpiecznej utylizacji nierekonstituowany produkt Letybo należy poddać rekonstytucji w fiolce z użyciem niewielkiej ilości wody, a następnie należy poddać sterylizacji w autoklawie. Puste fiolki, fiolki zawierające resztki roztworu, strzykawki oraz przedmioty zabrudzone roztworem należy poddać sterylizacji w autoklawie. Alternatywą jest inaktywacja wszelkich pozostałości produktu Letybo poprzez dodanie rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu (0,1 N NaOH) lub rozcieńczonego roztworu sodu podchlorynu (0,5% lub 1% NaOCl).

Po inaktywacji, wykorzystane fiolki, strzykawki oraz materiały nie powinny być opróżniane lecz muszą zostać włożone do odpowiednich pojemników i wyrzucone zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zalecenia dotyczące procedur na wypadek nieprzewidzianych incydentów podczas podawania toksyny botulinowej typu A

- Jakiegokolwiek wycieki produktu należy usunąć: używając chłonnego materiału nasączonego roztworem sodu podchlorynu (w przypadku proszku) lub suchego materiału absorbującego w przypadku produktu po rekonstytucji.
- Zanieczyszczone powierzchnie należy wytrzeć chłonnym materiałem nasączonym roztworem sodu podchlorynu, a następnie osuszyć.
- Jeśli fiolka jest rozbita należy postępować według powyższych instrukcji. Ostrożnie zebrać kawałki rozbitego szkła oraz wytrzeć resztki produktu unikając skałeczeń.
- Jeśli dojdzie do kontaktu produktu leczniczego ze skórą, umyć ją roztworem sodu podchlorynu, a następnie obficie spłukać wodą.
- W razie dostania się produktu do oczu, należy dokładnie przemyć oczy dużą ilością wody lub roztworem do przemywania oczu.
- Jeśli produkt dostanie się do rany, skałeczenia lub pęknięcia na skórze, należy dokładnie przemyć to miejsce dużą ilością wody, a następnie podjąć stosowne kroki medyczne w zależności od dawki, na której działanie była narażona osoba poszkodowana.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Croma-Pharma GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf
Austria
Tel.: (+43) 2262 684 68 - 0
Faks: (+43) 2262 684 68 - 165
Adres e-mail: office@croma.at

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27099

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.07.2023